

**KARAKTERISASI DAN UJI LAJU DISOLUSI KOKRISTAL  
ASPIRIN-NIKOTINAMIDA**



Skripsi  
Diajukan untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Meraih  
Gelar Sarjana Farmasi Jurusan Farmasi  
pada Fakultas Ilmu Kesehatan  
UIN Alauddin Makassar

Oleh:  
**AN NISAA NURZAK**  
70100110009

FAKULTAS ILMU KESEHATAN  
UIN ALAUDDIN MAKASSAR  
2014

## **PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI**

Mahasiswa yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : An Nisaa Nurzak  
NIM : 70100110009  
Tempat/Tanggal Lahir : Bone/ 1 November 1991  
Jurusan : Farmasi  
Fakultas : Ilmu Kesehatan  
Alamat : Jalan Poros Kariango Maros, BTN.Solindo Blok M1  
No.6-8  
Judul : Karakterisasi dan Uji Laju Disolusi Kokristal Aspirin-  
Nikotinamida

Menyatakan dengan sesungguhnya dan penuh kesadaran bahwa skripsi ini benar adalah hasil karya penyusun sendiri. Jika di kemudian hari terbukti bahwa ia merupakan duplikat, tiruan, plagiat, atau dibuat oleh orang lain, sebagian atau seluruhnya, maka skripsi dan gelar yang diperoleh karenanya batal demi hukum.

Makassar, Agustus 2014  
Penyusun,

**AN NISAA NURZAK**  
**NIM. 70100110009**

## **PENGESAHAN SKRIPSI**

Skripsi yang berjudul “Karakterisasi dan Uji Laju Disolusi Kokristal Aspirin-Nikotinamida” yang disusun oleh An Nisaa Nurzak, NIM: 70100110009, mahasiswa Jurusan Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar, telah diuji dan dipertahankan dalam Ujian Sidang Skripsi yang diselenggarakan pada hari Jum’at tanggal 29 Agustus 2014 bertepatan dengan 3 Dhul Qa’ada 1435 H dinyatakan telah dapat diterima sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Fakultas Ilmu Kesehatan pada Jurusan Farmasi.

**Makassar, 29 Agustus 2014 M  
3 Dhul Qa’ada 1435 H**

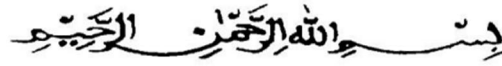
### **DEWAN PENGUJI:**

<b>Ketua</b>	<b>: Dr. dr. H. Andi Armyn Nurdin, M.Sc.</b>	<b>(.....)</b>
<b>Sekretaris</b>	<b>: Drs.Wahyuddin G, M.Ag.</b>	<b>(.....)</b>
<b>Pembimbing I</b>	<b>: Haeria, S.Si., M.Si.</b>	<b>(.....)</b>
<b>Pembimbing II</b>	<b>: Isriany Ismail, S.Si., M.Si, Apt.</b>	<b>(.....)</b>
<b>Penguji I</b>	<b>: Surya Ningsi, S.Si., M.Si., Apt.</b>	<b>(.....)</b>
<b>Penguji II</b>	<b>: DR. H. Lomba Sultan, M.A.</b>	<b>(.....)</b>

Diketahui oleh:  
Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan  
UIN Alauddin Makassar,

**Dr. dr. H. Andi Armyn Nurdin, M.Sc.**  
**NIP. 19550203 198312 1 001**

## KATA PENGANTAR



### **Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh**

Segala puji bagi Allah atas nikmat akal dan pikiran yang diberikan serta limpahan ilmu yang telah memberi banyak berkah kepada penyusun, diantaranya keimanan, kesehatan serta kesabaran sehingga penyusun dapat menyelesaikan skripsi ini. Hanya kepada-Nyalah penyusun menyerahkan diri dan menumpahkan harapan, semoga segala aktivitas dan produktivitas penyusun mendapatkan limpahan rahmat dari Allah swt. Salam dan salawat kepada Nabiullah Muhammad saw., keluarga, para sahabat yang telah memperjuangkan agama Islam dan ummat yang mengikuti ajarannya hingga akhir zaman.

Puji dan syukur penulis haturkan atas segala limpahan rahmat dan hidayah yang telah diberikan Allah swt kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsinya, yang merupakan suatu persyaratan untuk memperoleh gelar sarjana di Jurusan Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar. Tak lupa pula shalawat dan salam yang selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad saw yang telah membawa ummatnya dari lembah yang gelap gulita ke lembah yang terang benderang.

Rasa terima kasih penulis kepada semua pihak-pihak yang telah banyak membantu dalam menyelesaikan skripsi ini. Terkhusus ucapan terima kasih penulis haturkan sebesar-besarnya kepada orang tua tercinta, Ayahanda Alm. A. Muhammad Zakariah Arsyad, S.Si., M.Si dan Ibunda Andi Sitti Nurbaya dengan penuh kasih

sayang dan pengorbanan serta dukungan penuhnya baik berupa materi, nasehat, dan doa yang tulus, saudara-saudaraku A. Muh. Faathir, Fadil Rahmat Zakariah, dr. A. Kartini Eka Yanti, Sp.PD dan suami A. Muh. Ikhsan Astha, S.T. serta keluarga yang senantiasa memberikan restu dan doa'nya. Tak lupa juga ucapan terima kasih kepada:

1. Bapak Prof. Dr. H. A. Qadir Gassing, H.T., M.S. selaku Rektor Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar.
2. Bapak Dr. dr. H. Andi Armyn, M.Sc. selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan, Wakil Dekan I Ibu Fatmawaty Mallapiang, S.KM., M.Kes, Wakil Dekan II Ibu Dra. Hj. Faridha Yenny Nonci, M.Si., Apt., Wakil Dekan III Bapak Drs.Wahyuddin G, M.Ag.
3. Bapak Nursalam Hamzah, S.Si., M.Si., Apt. selaku Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar.
4. Ibu Haeria, S.Si., M.Si. selaku selaku pembimbing pertama dan Ibu Isriany Ismail S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing kedua, yang telah banyak memberikan bantuan, semangat dan pengarahan serta meluangkan waktu dan pikirannya dalam membimbing penulis.
5. Ibu Surya Ningsi, S.Si., M.Si., Apt. selaku penguji kompetensi yang telah memberikan saran dan arahnya dalam penyempurnaan skripsi ini.
6. Bapak DR. H. Lomba Sultan, M.Ag. selaku Penguji Agama yang telah banyak memberikan bantuan dan pengarahan serta meluangkan waktu dan pikirannya dalam membimbing penulis.

7. Bapak, Ibu Dosen, serta seluruh Staf Jurusan Farmasi atas curahan ilmu pengetahuan dan segala bantuan yang diberikan pada penulis sejak menempuh pendidikan farmasi, hingga saat ini.
8. Teman-teman angkatan 2010 yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu. Terima kasih untuk semua kebersamaan, bantuan, dan dukungan semangat selama ini untuk bersama-sama meraih gelar sarjana. Terkhusus para sahabat Ardianti Sukartini, A. Nilan Pratiwi, A. Sri Wahyuni Astha, A. Nurjannah Ashar, Adilah Daeng Riaji, Eka Dewi Hastuti, Anita Dwi Purnama, Anugerah Yuniarti Said, Annisa Habritasari, A. Ulfiana Utari.
9. Laboran di laboratorium Farmasi Ahmad Irsyad Aliyah, S.Farm., Apt. Andi Armisman Edy Paturusi, S.Farm., M.Si., Apt., Muh. Firdaus, S.Farm., dan Rakhmat Wahyudi S, S.Farm yang senantiasa membimbing dan mengarahkan. Serta kakanda angkatan 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, dan adinda angkatan, 2011, 2012, 2013 yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu.

Besar harapan kiranya skripsi ini dapat bernilai ibadah di sisi Allah SWT, dan bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya dalam bidang Farmasi.

Makassar,     Agustus 2014  
Penyusun,

**AN NISAA NURZAK**  
**70100110009**

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
ABSTRAK .....	xiii
ABSTRACT .....	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang Masalah .....	1
B. Rumusan Masalah.....	6
C. Defenisi Operasional dan Ruang Lingkup Penelitian .....	6
D. Kajian Pustaka .....	7
E. Tujuan Penelitian .....	9
F. Manfaat Penelitian .....	9
BAB II TINJAUAN TEORETIS	
A. Kokristal.....	10
1. Defenisi Kokristal .....	10
2. Jenis Koformer.....	13

3. Metode Pembuatan Kokristal.....	18
4. Metode Evaluasi Kokristal.....	20
a. XRD.....	20
b. DSC.....	22
c. FT-IR .....	22
d. SEM .....	24
B. Kelarutan.....	27
1. Hal yang Mempengaruhi Kelarutan.....	30
2. Metode Uji Disolusi.....	34
C. Uraian Bahan .....	38
1. Aspirin .....	38
2. Nikotinamida .....	41
D. Tinjauan Islam .....	42

### BAB III METODOLOGI PENELITIAN

A. Jenis dan Lokasi Penelitian.....	54
B. Pendekatan Penelitian .....	54
C. Alat dan Bahan.....	54
D. Metode Kerja .....	55
1. Uji Pendahuluan Kokristal.....	55
2. Pembuatan Kokristal Metode <i>Solvent Drop Grinding</i> .....	56
3. Pembuatan Kurva Baku Aspirin .....	56
4. Uji Disolusi Kokristal .....	57
5. Karakterisasi Kokristal .....	59
a. Pengamatan Mikroskopik .....	59
b. FT-IR .....	59
c. DSC.....	59
d. XRD .....	60



E. Validasi dan Relibialitas Instrument.....	60
F. Teknik Pengolahan dan Analisis Data .....	61
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil Penelitian .....	62
B. Pembahasan.....	69
BAB V PENUTUP	
A. Kesimpulan .....	80
B. Saran .....	80
DAFTAR PUSTAKA .....	81
LAMPIRAN.....	86
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	103

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
1. Contoh sistem kokristal farmasi yang dilaporkan dalam literatur.....	16
2. Istilah Perkiraan Kelarutan .....	29
3. Gugus Hidrofilik dan Lipofilik.....	31
4. Hasil Uji <i>Screening</i> Kecepatan Pelarutan .....	62
5. Hasil Uji Disolusi Aspirin dan Kokristal .....	63
6. Pengamatan Mikroskopik.....	64
7. Nilai Absorban dan Konsentrasi Aspirin.....	69
8. Data Hasil Uji Disolusi Aspirin.....	96
9. Data Hasil Uji Disolusi Kokristal Aspirin-Nikotinamida .....	97

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. <i>API Solid Form Classification Based on Structure and Composition</i> .....	10
2. Ikatan hidrogen dalam kokristalisasi.....	14
3. Mekanisme Kerja <i>Scanning Electron Microscopy</i> .....	26
4. Struktur Kimia Aspirin.....	38
5. FT-IR Spektra Aspirin .....	39
6. DSC Thermogram Aspirin .....	40
7. High Resolution <i>X-Ray Powder Diffraction</i> (XRPD) Aspirin.....	40
8. Struktur Kimia Nikotinamida.....	41
9. Pengamatan Menggunakan Mikroskop Optik.....	63
10. Profil Disolusi Aspirin dan Kokristal.....	64
11. Karakterisasi Kokristal Menggunakan EDS-SEM.....	65
12. Spektra FT-IR dari Aspirin, Nikotinamida, Kokristal .....	66
13. Difraktogram <i>X-Ray Diffraction</i> .....	67
14. Termogram dari DSC; Aspirin; Kokristal Aspirin-Nikotinamida .....	68
15. Kurva Baku Aspirin Menggunakan Cairan Lambung Buatan .....	69
16. Skema Kerja Pembuatan Kokristal Aspirin-Nikotinamida .....	86
17. Skema Kerja Metode Pemeriksaan Kokristal .....	87
18. Analisis Kokristal Menggunakan EDS-SEM.....	92
19. Bagan Pembuatan Kurva Baku Aspirin .....	95

## ABSTRAK

Nama : An Nisaa Nurzak

NIM : 70100110009

Judul : Karakterisasi dan Uji Laju Disolusi Kokristal Aspirin-Nikotinamida

---

Telah dilakukan penelitian uji laju disolusi dan karakterisasi kokristal aspirin-nikotinamida. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pembentukan kokristal aspirin-nikotinamida menggunakan metode *solvent drop grinding* terhadap laju disolusi aspirin dan mengetahui karakteristik kokristal berdasarkan metode karakterisasi dari kokristal aspirin-nikotinamida yang dihasilkan. Pembentukan kokristal aspirin menggunakan koformer nikotinamida (1:2) dilakukan dengan metode *solvent drop grinding* dengan penambahan etanol. Karakterisasi struktur menggunakan (FT-IR) *Fourier Transform Infra-Red*, (DSC) *Differential Scanning Calorimetry* dan (XRD) *X-Ray Diffractometry*, dan pengamatan morfologi permukaan dengan mikroskop (SEM) *Scanning Electron Microscope*, serta uji disolusi dengan metode keranjang dalam media disolusi cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1.2 suhu  $\pm 37.5^{\circ}\text{C}$ . Hasil penelitian menunjukkan bahwa kokristalisasi aspirin-nikotinamida melalui metode *solvent drop grinding* menunjukkan peningkatan laju disolusi yang sangat signifikan ( $F_{\text{hitung}}=28.636 > F_{\text{tabel}}=4$  dan  $\alpha=0.010$ ). Laju disolusi kokristal aspirin-nikotinamida menghasilkan kelarutan yang cenderung linear ( $R^2=0.9694$ ), dengan laju disolusi  $0.5807 \text{ mg menit}^{-1}$  sedangkan aspirin tunggal  $0.4919 \text{ mg menit}^{-1}$ . Berdasarkan analisis DSC dan XRD terdapat pergeseran puncak yang khas yang menandakan terbentuknya suatu pencampuran kokristal. Hal tersebut didukung dengan adanya pengamatan secara mikroskopik SEM yang menampakkan bentuk permukaan kokristal. Pembentukan ikatan hidrogen dari aspirin-nikotinamida perbandingan (1:2) secara *heterosynthon* antara gugus karboksilat dan amida ataupun antara piridin dan karboksilat dapat dipastikan dari analisis data spektrofotometri inframerah.

Kata kunci : kokristal, koformer, aspirin, *solvent drop grinding*

## ABSTRACT

Name : An Nisaa Nurzak

NIM : 70100110009

Title : Structure Characterization and Dissolution Rate Test of Aspirin-Nicotinamide Cocrystal

---

The research of Dissolution Rate Test and Structure Characterization of Aspirin-Nicotinamide Cocrystal has been conducted. The aims of this research to determine whether the formation of aspirin-nicotinamide cocrystal with solvent-drop grinding method performed to increase dissolution rate of cocrystal and knowing the characterization of cocrystal based on analysis method of the characteristics structure from cocrystal produced. In this research, cocrystals formation between aspirin-nicotinamide in equimolar ratio (1:2) have been prepared by solvent-drop grinding with ethanol as a solvent. Cocrystal formation was characterized by structure characterization with Infrared spectrophotometry (FTIR), *Differential Scanning Calorimetry* dan (XRD) *X-Ray Diffractometry*, observation of surface morphology with SEM) *Scanning Electron Microscope* and dissolution test by basket method in artificial medium-gastric fluid acid without pepsin pH 1.2, temperature  $\pm 37.5^{\circ}\text{C}$ . The result of dissolution rate showed that aspirin-nicotinamide cocrystal has increased in very significant ( $F=28.636 > F_t=4$  and  $\alpha=0.010$ ). The dissolution rate of cocrystal also showed the linearity of cocrystal dissolution ( $R^2=0.9694$ ), and the rate was  $0.5807 \text{ mg minute}^{-1}$  t while single aspirin  $0.4919 \text{ mg minute}^{-1}$ . Based on the DSC and XRD analysis found that the typical peak shift indicates the formation of a mixed cocrystal. This is supported by the SEM microscopic observations, which reveal the shape of cocrystal produced. Hydrogen bond formation of aspirin-nicotinamide ratio (1:2) is heterosynthon between carboxylic and amide groups or between pyridine and carboxylate can be ascertained from the data analysis, infrared spectrophotometry.

Key words : cocrystal, coformer, aspirin, solvent drop grinding

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### ***A. Latar Belakang Masalah***

Masalah utama dalam industri farmasi adalah stabilitas, kelarutan, bioavailabilitas dan sifat mekanik API (*Active Pharmaceutical Ingredients*) (Dhumal, 2010: 2725-2733). Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia senyawa obat yang penting dalam meramalkan derajat absorpsi obat dalam saluran cerna. Obat-obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air (*poorly soluble drugs*) seringkali menunjukkan ketersediaan hayati rendah dan kecepatan disolusi merupakan tahap penentu (*rate limiting step*) pada proses absorpsi obat (Leuner, 2000: 50).

Bioavailabilitas atau ketersediaan hayati merupakan parameter keefektifan suatu obat diabsorpsi. Bioavailabilitas merupakan suatu istilah yang digunakan untuk menggambarkan kandungan obat dimana obat dapat mencapai tempat aksinya. Absorpsi merupakan proses perpindahan obat dari tempat aplikasinya menuju ke sirkulasi sistemik. Agar dapat diabsorpsi obat harus dilepaskan dari bentuk sediaannya. Sebagai contoh, apabila obat dalam bentuk tablet maka harus mengalami desintegrasi sediaan dan disolusi senyawa aktifnya. Pelepasan obat dari sediaannya tergantung dari faktor fisika kimiawi obat, bentuk sediaan, dan lingkungan dalam tubuh tempat obat diabsorpsi.

Proses absorpsi obat melibatkan transport melewati membran sel sebelum obat mencapai jaringan atau organ. Faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi obat

antara lain: 1) Kecepatan disolusi obat, kecepatan disolusi ini dipengaruhi oleh luas permukaan obat; 2) Ukuran partikel, untuk obat yang sukar larut dalam air, ukuran partikel sangat mempengaruhi karena obat-obat dengan ukuran partikel kecil relatif mudah larut dalam cairan dibandingkan partikel dengan ukuran yang besar; 3) Kelarutan dalam lipid atau air, sebagian besar media absorpsi berupa air sedangkan membran sel lebih bersifat lipofilik, oleh karena itu suatu obat harus dapat larut dalam air maupun lipid (Nugroho, 2012: 82-88).

Laju pelarutan obat adalah tahapan yang membatasi atau tahap yang mengontrol laju absorpsi obat-obat yang mempunyai kelarutan yang rendah, karena tahapan ini seringkali merupakan tahapan yang paling lambat dari berbagai tahapan yang ada dalam pelepasan obat dari bentuk sediaannya dan perjalanannya ke dalam sirkulasi sistemik (Martin, 1990:846).

Kelarutan dan laju disolusi obat dapat ditingkatkan dengan berbagai metode yang telah banyak dilaporkan seperti pembuatan dispersi padat, pembuatan prodrug, kompleks inklusi obat dengan pembawa dan modifikasi senyawa menjadi bentuk garam dan solvat, kokristal (Zaini, 2011: 205).

Metode kokristalisasi adalah metode yang menjanjikan, untuk meningkatkan kelarutan obat. Kristal diprioritaskan dalam industri farmasi karena memiliki stabilitas yang lebih tinggi, reproduktifitas perbandingannya dengan amorf dan dispersi padatan lainnya seperti bentuk kristalisasi, pendinginan cairan dan berbagai jenis bentuk kristal yang memiliki laju disolusi dan variabel kelarutan intrinsik sangat berpengaruh pada bioavailabilitas (Pritam K. Desale et al., 2013: 19).

Metode kokristalisasi yang merupakan modifikasi kristal bahan obat dengan penambahan koformer. Agen kokristalisasi atau disebut juga dengan koformer CCF (*Co-crystal Former*) untuk kokristalisasi dalam upaya peningkatan laju kelarutan harus memiliki sifat sebagai berikut: status GRAS (*Generally Recognized As Safe*) oleh FDA dan inert secara farmakologi, dapat memiliki daya pelarutan dalam air yang tinggi dibandingkan dengan API, mampu berikatan secara non-kovalen contohnya ikatan hidrogen dengan obat, mampu meningkatkan kelarutan obat dalam air, kompetibel secara kimia dengan obat dan tidak membentuk ikatan yang kompleks dengan obat. Begitu pula dengan zat aktif obat yang digunakan dalam kokristalisasi agar dapat membentuk suatu kokristal harus memiliki gugusan yang mampu berikatan secara nonkovalen dengan koformer. Adanya pengaruh ikatan hidrogen *heterosynthon* dapat mempengaruhi kelarutan dari kokristal aspirin-nikotinamid. Koformer yang sering digunakan diantaranya adalah: sakarin, nikotinamida, asam suksinat, asam tartrat, asam fumarat, biperidin, isonikotinamid, asam benzoat, asam salisilat (Almarsson et al., 2011: 93).

Pembentukan kokristal dapat dilakukan dengan metode pelarutan dan metode *grinding*. Metode pelarutan dilakukan dengan mencampurkan dua komponen yang terdiri dari zat aktif obat dan koformer yang dilarutkan dalam satu pelarut atau campuran pelarut. Metode pelarutan terdiri dari beberapa metode yaitu, metode evaporasi, metode reaksi kristalisasi, dan metode pendinginan. Metode pelarutan banyak dilakukan dalam pembentukan kokristal, namun pada prosesnya membutuhkan pelarut dalam jumlah yang cukup banyak. Metode *grinding* dilakukan



dengan menyampurkan kedua komponen penyusun kokristal secara bersama-sama yang kemudian digiling dengan menggunakan lumpang dan alu atau dengan *ball mill* atau *vibratory mill* (Qiao et al., 2011: 419). Metode *grinding* dapat dilakukan dengan dua metode yaitu metode *dry grinding* dan *solvent drop grinding*. Metode *grinding* dilaporkan sebagai salah satu metode yang ekonomis dan ramah lingkungan (BS Sekhon, 2009: 103).

Mengingat pentingnya suatu kelarutan dalam proses absorpsi obat, maka obat-obat yang memiliki kelarutan yang rendah contohnya aspirin, dapat dilakukan suatu pengembangan formulasi, salah satunya dengan metode kokristalisasi.

Aspirin memiliki kelarutan agak sukar larut dalam air, mudah larut dalam etanol, dalam kloroform dan eter (Sweetman, C Sean, 2009: 22). Sehingga dengan tingkat kelarutan yang rendah tersebut, laju pelarutannya menjadi tahap penentu laju absorpsi obat (Shargel, 2005: 135). Aspirin merupakan analgetik, antipiretik non steroid. Di dalam sistem BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) menurut penelitian secara in-vivo pada uji laju disolusi aspirin, dijelaskan bahwa aspirin merupakan obat kelas dua dengan kelarutan yang rendah dan daya tembus membran yang tinggi. Oleh karena itu sangatlah penting untuk meningkatkan laju pelarutan aspirin sehingga dapat meningkatkan laju absorpsi obat (Agoes, 2009: 196).

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan pembentukan kokristal aspirin secara evaporasi (penguapan pelarut) dengan menggunakan koformer 4,4-Dipyridil yang mampu meningkatkan kelarutan API (Walsh et.al., 2003). Pada penelitian lainnya juga dilakukan pembentukan kokristal antara aceklofenak dan nikotinamida

sebagai koformer dengan menggunakan metode *solvent drop grinding* (Sevukarajan, 2011). Hasil kokristalisasi menunjukkan laju pelarutan yang lebih tinggi dibandingkan bahan aktif tunggal.

Pemilihan koformer yang digunakan dalam preparasi kokristal dapat mempengaruhi ratio perbandingan molaritas antara API dan koformer. Pada penelitian studi kasus degradasi jalur obat: Kokristal Adefovir dipivoxil-Sakarín dan Adefovir dipivoxil-nikotinamida menghasilkan peningkatan kelarutan dan stabilitas kimia yang berbeda, dimana kokristal dengan menggunakan koformer nikotinamid yang bersifat basa lemah menghasilkan kelarutan yang lebih baik, hal ini dikarenakan formasi dari ikatan hidrogen yang terbentuk (Gao Y, et.al, 2012: 438)

Berdasarkan uraian diatas dilakukan pembentukan kokristal aspirin dengan nikotinamida sebagai koformer dimana aspirin dapat bertindak sebagai pendonor dan akseptor untuk membentuk ikatan hidrogen dengan koformernya. Adanya pertimbangan ketersediaan pelarut dan alternatif pendekatan formulasi maka dilakukanlah pembentukan kokristal menggunakan metode *solvent drop grinding*.

Kokristal yang didapat diharapkan memiliki kelarutan yang lebih baik sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas aspirin.. Uji disolusi dilakukan terhadap kokristal aspirin-nikotinamida. Kemudian kokristal yang didapat akan dikarakterisasi dengan SEM (*Scanning Electron Microscopy*) untuk melihat bentuk mikroskopis kokristal, spektroskopi FTIR (*Fourier Transform Infrared*) untuk mengidentifikasi struktur molekul senyawa yang memungkinkan terlibat dalam pembentukan kokristal melalui ikatan hidrogen, PXRD (*Powder X-Ray Diffractometry*) mengamati pola

terbentuknya interaksi kokristal yang dihasilkan dengan membandingkan intensitas garis pada diagram dan DSC (*Differential Scanning Calorimetry*) untuk melihat perubahan fase yang terjadi dari padatan berdasarkan puncak endotermik atau eksotermik sampel dengan menggunakan prinsip pemanasan.

### **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian di atas, maka permasalahan yang timbul yaitu:

1. Bagaimana pengaruh pembentukan kokristal aspirin-nikotinamida melalui metode *solvent drop grinding* terhadap laju disolusi aspirin ?
2. Bagaimana karakteristik kokristal berdasarkan metode karakterisasi dari kokristal aspirin-nikotinamida ?
3. Bagaimana tinjauan Islam tentang pentingnya menggunakan akal pikiran untuk pengembangan ilmu pengetahuan ?

### **C. Defenisi Operasional dan Ruang Lingkup Penelitian**

1. Kokristal adalah multi-komponen kristal dari aspirin dengan nikotinamida sebagai koformer menggunakan metode *solvent drop grinding*, yang terbentuk berdasarkan interaksi ikatan hidrogen secara *heterosynthon* antara gugus amida dan asam karboksilat yang memadat pada suhu kamar.
2. Karakterisasi kokristal dilakukan dengan menggunakan SEM (*Scanning Electron Microscopy*), spektroskopi FTIR (*Fourier Transform Infrared*), PXRD (*Powder X-Ray Diffractometry*), DSC (*Differential Scanning Calorimetry*).

3. Uji disolusi adalah penentuan laju pelarutan dari kokristal aspirin-nikotinamida menggunakan metode keranjang (*basket*) pada media cairan lambung buatan pH 1,2 dan suhu  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , dengan pengambilan cuplikan sampel terlarut pada menit 10, 20, 30, 45 dan 60.

Ruang lingkup dalam penelitian ini adalah terbatas pada proses pembentukan kokristal dalam upaya peningkatan laju pelarutan *Active Pharmaceutical Ingredient* dan karakterisasi kokristal aspirin-nikotinamida. Pembatasan ini dilakukan agar penelitian lebih fokus sebagai dasar penelitian pengembangan kokristal.

#### **D. Kajian Pustaka**

1. Steed, Jonathan W, 2013, *The Role of Co-Crystals in Pharmaceutical Design*. Pembentukan kokristal adalah metode yang dapat mempengaruhi *Active Pharmaceutical Ingredient* terutama untuk meningkatkan kelarutan obat dan bioavailibilitasnya. Kristal diprioritaskan dalam industri farmasi karena memiliki stabilitas yang lebih tinggi.
2. Fikri Alatas, 2013, *Cocrystal Formation between Didanosine and Two Aromatic Acid*. Dilakukan pembentukan kokristal dengan perbandingan (1:1) berdasarkan pendekatan interaksi molekul antara API-koformer, dan karakterisasi kokristal dengan menggunakan PXRD, DSC, FT-IR, dan SEM.
3. Sevukarajan et al., 2011, *Synthesis and Characterization of a Pharmaceutical Co-Crystal Aceclofenac-Nicotinamide*. Pembentukan kokristal aceklofenak-nikotinamida dengan metode *grinding* dapat meningkatkan sifat fisika-kimia

dari bahan aktif dengan lima variasi pembentukan ikatan hidrogen. Koformer yang digunakan dalam penelitian ini yaitu nikotinamida yang dapat membentuk ikatan hidrogen secara *heterosynthon* antara asam dari aspirin, dan gugus amida dari nikotinamida.

4. Fienda Triani, 2012, *Pengaruh Metode Pembentukan Kokristal Terhadap Laju Pelarutan Karbamazepin-Asam Suksinat*. Variasi metode pembentukan kokristal dapat mempengaruhi kokristal yang dihasilkan begitupun dengan variasi konsentrasi antara bahan aktif dan koformer, berdasarkan penelitian diatas dihasilkan bentuk kokristal yang berbeda, dan peningkatan laju pelarutan yang lebih baik dengan menggunakan metode *solvent drop grinding*. Pemilihan metode kokristalisasi berdasarkan bentuk kokristal, jumlah kokristal, jumlah bahan, jumlah pelarut dan efisiensi waktu dibutuhkan sehingga menghasilkan kokristal yang dapat meningkatkan laju pelarutan API.
5. Erizal Zaini, 2011, *Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Ko-Kristalisasi dengan Nikotinamida*. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan laju pelarutan obat yang sukar larut melalui teknik kokristalisasi dan karakterisasi sifat fisikokimia dan kristalografik senyawa kokristal yang terbentuk. Dalam penelitian ini digunakan trimetoprim sebagai model obat yang sukar larut air, sedangkan nikotinamida (vitamin B3) digunakan sebagai pembentuk kokristal (*cocrystal former*) yang bersifat inert, dan mempunyai toksisitas yang rendah. Berdasarkan penelitian tersebut diperoleh kokristal

yang benar-benar memiliki karakteristik terbentuknya fase kokristal berdasarkan hasil analisis DSC, XRD, FT-IR dan mikroskopik.

#### **E. Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Mengetahui pengaruh pembentukan kokristal aspirin-nikotinamida melalui metode *solvent drop grinding* terhadap laju disolusi aspirin.
2. Mengetahui karakteristik kokristal berdasarkan metode karakterisasi dari kokristal aspirin-nikotinamida.
3. Mengetahui tinjauan Islam tentang pentingnya menggunakan akal pikiran untuk pengembangan ilmu pengetahuan.

#### **F. Manfaat Penelitian**

Manfaat penelitian ini adalah :

1. Mengembangkan suatu metode perbaikan kelarutan obat yang buruk dalam air yang mempengaruhi bioavailabilitas, sehingga dapat diformulasi bentuk senyawa obat yang lebih baik.
2. Mengatasi masalah disolusi aspirin, sehingga dapat dirancang suatu formulasi baru dari aspirin yang memiliki kelarutan dalam air yang lebih tinggi.
3. Mengaplikasikan nilai-nilai Islam yang mengarah kepada pentingnya menggunakan akal pikiran dalam pengembangan ilmu pengetahuan.

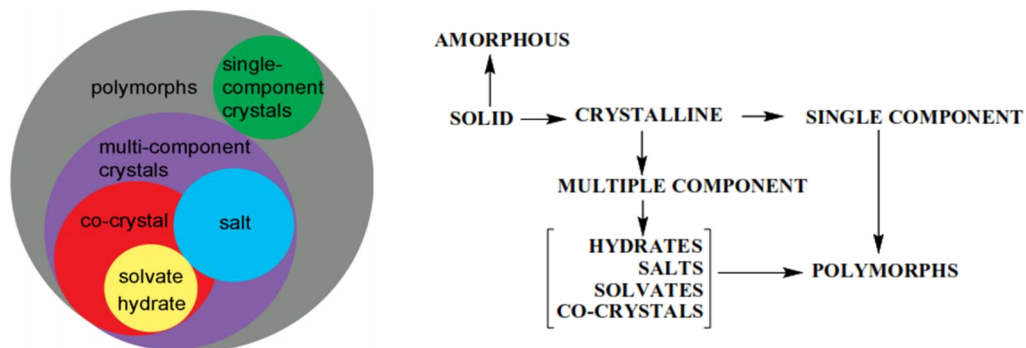
## BAB II

### TINJAUAN TEORETIS

#### A. Kokristal

##### 1. Defenisi Kokristal

Bahan aktif farmasi (API *Active Pharmaceutical Ingridients*) berasal dari berbagai bentuk padat yang berbeda, termasuk polimorf, solvat, hidrat, garam, kokristal dan padatan amorf. Setiap bentuk menampilkan sifat fisikokimia unik yang sangat dapat mempengaruhi bioavailabilitas, pemurnian manufakturabilitas, stabilitas dan karakteristik kerja dari obat tersebut (Byrn SR, Pfeiffer RR, Stowel JG, 1999: 90).



Gambar 1. *API Solid Form Classification Based on Structure and Composition* (Zaworotko, 2008: 11-12; Rodríguez-Hornedo, Nehm, 2007: 615).

Perbedaan utama dari bentuk kokristal dengan solvat adalah status fisik dari komponen murni yang terisolasi. Jika satu komponen berupa larutan yang ditempatkan pada suhu kamar, kristalnya disebut solvat. Sedangkan jika dua komponen atau lebih berupa padatan pada suhu kamar, maka kristalnya disebut kokristal (Aakeroy et al., 2007: 317).

Bentuk padat yang disukai umumnya memiliki termodinamika yang paling stabil yaitu bentuk kristal dari senyawa (Brittain H, 1999). Namun, bentuk kristal yang stabil dari senyawa induk mungkin menunjukkan kelarutan atau laju disolusi yang tidak memadai sehingga absorpsinya di mulut buruk, terutama untuk senyawa tidak larut air (Yadav et al., 2009: 359).

Rekayasa kristal umumnya dianggap sebagai desain dan pertumbuhan padatan molekul kristal dengan tujuan mempengaruhi sifat material bahan. Prinsip utamanya adalah ikatan hidrogen, yang bertanggung jawab pada interaksi antarmolekul dalam padatan molekul. Kokristal adalah kristal multi-komponen berdasarkan interaksi ikatan hidrogen tanpa transfer ion hidrogen untuk membentuk garam, ini merupakan fitur penting, karena teori asam-basa *Bronsted-Lowry* tidak menjadi persyaratan untuk pembentukan kokristal (Yadav et al., 2009: 359). Arti penting kokristal adalah multi-komponen kristal di mana tidak ada modifikasi kimia kovalen dari konstituen terjadi sebagai akibat dari pembentukan kristal.

Kokristal dapat didefinisikan sebagai kristal padat terdiri dari dua atau lebih molekul yang padat pada suhu kamar yang berinteraksi melalui muatan *netral bond nonkovalen* (Atkinson, Joshua, 2011: 3). Pengertian lain dari kokristal adalah terjadinya interaksi molekul target kokristalisasi dengan agen kristalisasi disebut *Co-Crystal Former* (CCF). Interaksi antarmolekul dalam kokristal mengatur susunan molekul dari komponen dalam solid (Dunitz, Jack, 2003: 506).

Perubahan susunan molekul dalam kristal seperti modifikasi bentuk kristal dan penggabungan dengan senyawa lain dalam kisi kristal yang sama (kokristal) telah



terbukti mampu mengubah suatu sifat fisiko kimia suatu senyawa (Karki dkk, 2009: 3905-3909). Namun, kedua hal tersebut belum pernah dilaporkan terjadi secara bersamaan. Modifikasi bentuk kristal, seperti mengubah bentuk kristal atau amorfisasi merupakan salah satu upaya dalam mengubah sifat fisikokimia suatu bahan. Istilah kristal digunakan untuk menggambarkan derajat keteraturan internal yang tinggi, sedangkan pada padatan amorf ditemui derajat ketidakteraturan yang rendah sehingga padatan amorf diklasifikasikan sebagai golongan bahan isotropik. Kokristal adalah suatu kompleks kristalin dimana dua atau lebih molekul netral berada pada perbandingan yang stoikiometrik (Qiao dkk, 2011: 419).

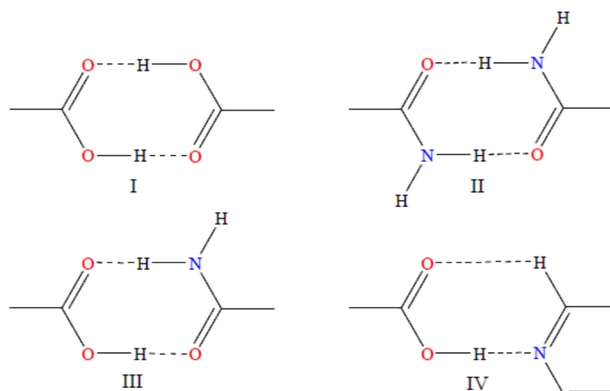
Keunggulan kokristal menjadi dasar perkembangan penelitian lebih lanjut, seperti bentuk kristal yang stabil (dibandingkan dengan padatan amorf), tidak perlu membuat atau menghancurkan ikatan kovalen, kemampuan teoritis dari semua jenis molekul API (lemah terionisasi/non-terionisasi) untuk membentuk kokristal, keberadaan berbagai potensi kontra-molekul (aditif makanan, pengawet, eksipien farmasi, dan API lainnya), satu-satunya bentuk padat yang desain ulang melalui rekayasa kristal dipatenkan memperluas portofolio IP dan dapat diproduksi dengan menggunakan teknologi sintesis ramah lingkungan, tanpa menggunakan pelarut atau produk (Yadav A.V. et al, 2009: 359).

Dalam industri farmasi, kokristalisasi memiliki keuntungan dalam memperbaiki beberapa profil yang dimiliki oleh suatu zat seperti kelarutan, bioavailabilitas dan stabilitas fisik (Sekhon BS, 2009: 99).

## 2. Jenis Koformer

Kokristal didefinisikan sebagai kompleks kristal dari dua atau lebih konstituen molekul yang terikat bersama-sama dalam kisi kristal melalui interaksi nonkovalen terutama ikatan hidrogen. Pembentukan kokristal melibatkan penggabungan zat aktif obat dengan molekul lain yang dapat diterima secara farmasis dalam sebuah kisi kristal. Agen kokristalisasi atau disebut juga dengan koformer CCF (*Co-crystal Former*) untuk kokristalisasi dalam upaya peningkatan laju kelarutan harus memiliki sifat sebagai berikut, tidak toksik dan inert secara farmakologi, dapat mudah larut dalam air, mampu berikatan secara non-kovalen contohnya ikatan hidrogen dengan obat, mampu meningkatkan kelarutan obat dalam air, kompetibel secara kimia dengan obat dan tidak membentuk ikatan yang kompleks dengan obat.

Begitu pula dengan zat aktif obat yang digunakan dalam kokristalisasi agar dapat membentuk suatu kokristal harus memiliki gugusan yang mampu berikatan secara nonkovalen dengan koformer. Fase multi-kristal yang dihasilkan akan mempertahankan aktivitas intrinsik zat aktif obat namun disisi lain memiliki profil properti yang berbeda secara fisikokimia (Mirza, Miroshynk, Heinamaki, Yliruusi, 2008: 93-94). Ikatan hidrogen yang merupakan interaksi nonkovalen adalah suatu kunci dalam pembentukan kokristal (Sekhon BS, 2009: 100). Berikut ini ikatan hidrogen yang sering dijumpai dalam kokristalisasi:



Gambar 2. Ikatan hidrogen dalam kokristalisasi (Vishweshar, Weyna, Shattock, dan Zawarotko, 2009: 1106-1123).

Dalam gambar 2.I terlihat adanya gugus akseptor proton yang berasal dari asam karboksilat membentuk formasi *homosynthon*. Begitu pula dengan gambar 2.II terjadi suatu ikatan hidrogen antara gugus amida yang membentuk formasi *homosynthon*. Gambar 2.IV menggambarkan terjadinya suatu ikatan hidrogen antara asam karboksilat dengan piridin yang membentuk suatu formasi *heterosynthon*. Dan pada gambar 2.III ikatan hidrogen terjadi antara asam karboksilat dengan amida yang membentuk formasi *heterosynthon* (Vishweshar, Weyna, Shattock, dan Zawarotko, 1106-1123).

Ikatan hidrogen adalah suatu ikatan antara atom H yang mempunyai muatan positif parsial dengan atom lain yang bersifat elektronegatif dan mempunyai sepasang elektron bebas dengan oktet lengkap seperti O, N, dan F. Atom yang bermuatan positif parsial dapat berinteraksi dengan atom negatif parsial dari molekul atau atom lain yang berbeda ikatan kovalennya dalam satu molekul.

Kekuatan ikatan hidrogen bervariasi antara 1-10 kkal/mol, dengan rata-rata 5 kkal/mol. Ikatan hidrogen pada umumnya terjadi pada senyawa yang mempunyai gugus-gugus seperti  $\text{OH}\cdots\text{O}$ ,  $\text{NH}\cdots\text{O}$ ,  $\text{NH}\cdots\text{N}$ ,  $\text{OH}\cdots\text{N}$ ,  $\text{NH}\cdots\text{F}$  dan  $\text{OH}\cdots\text{F}$  (Siswandono, 1998: 73).

Ada beberapa cara atau alat untuk menentukan bentuk kokristal antara API dan koformer yaitu melalui pendekatan kelarutan (Friscic T, 2009: 418), alat *Hansen solubility parameter* (Mohammad AM, Velaga SP, 2011: 407), *Binary phase diagram* menggunakan analisis panas (Yamashita et.al., 2013: 30), *Computational the lattice energy landscape calculation* (Mohamed S, Tocher, 2011: 187), pendekatan interaksi molekul *synthon-based* (Shattock, 2008: 45). Pendekatan *supramolecular synthon-based* merupakan metode yang sangat sederhana untuk menentukan formasi kokristal. *Supramolecular synthon* didefinisikan sebagai unit struktural dalam supermolekul yang dapat dibentuk atau dirakit dengan mengenali interaksi antarmolekul yang terjadi. *Supramolecular synthon* diklasifikasikan menjadi 2 jenis yaitu: (a) *supramolecular homosynthon* interaksi antara bahan yang sama dengan gugus fungsi yang sama, misalnya asam karboksilat dengan asam karboksilat atau antara amida dengan amida; (b) *supramolecular heterosynthon* yaitu interaksi antara bahan yang berbeda tetapi secara fungsional memiliki gugus fungsi yang sama, misalnya asam karboksilat dengan amida atau antara asam karboksilat dan piridin (Vishweshwar P, 2006: 95). Pemilihan dari koformer juga terbatas, hanya yang ditetapkan oleh FDA, mempunyai fleksibilitas yang terbatas dan hanya yang mengandung karbon, hidrogen, oksigen dan nitrogen dalam gugus fungsionalnya (Alatas et.al. 2013: 275).

Tabel 1. Contoh sistem kokristal farmasi yang telah dilaporkan dalam literatur

Bahan Aktif	Koformer	Tujuan Perubahan	Metode	Referensi
Didanosine	Asam benzoat	Kelarutan, stabilitas fisik	<i>Solvent drop grinding</i>	Alatas F et.al, 2013
	Asam salisilat			
Benzamid	Asam salisilat	Kelarutan		Elbagerma, Edwards, Munshi, Scowe, 2010
Caffein	Asam salisilat	Kelarutan, stabilitas fisik	<i>Slurry method</i> (1:2, 1:1, 2:1)	www.rsc.org
Carbamazepin	Asam salisilat			
Sulfamethazin	Asam salisilat			
Theophyllin	Asam salisilat			
Fluconazol	Asam salisilat			J. Kastelic et.al, 2011
Prulifloxacin	Asam salisilat	Kelarutan	<i>Kneading method</i> (1:1)	Veerendra K. et.al, 2011
Sulfadimidin	Asam salisilat		<i>Grinding</i> (13:15)	AV Trask, 2005
Theophyllin	Asam benzoat		(1:1)	Heiden et.al, 2012
Isonikotinamid	Asam benzoat		(1:1)	Dubey R, Gautam R.D, 2013
Dipfluzine	Asam benzoat	Stabilitas fisik	<i>Co-grinding and solvent ultrasonic method</i>	Lin Y, et.al, 2013
Cinnamic acid	Asam benzoat			Stanton MK, et.al, 2010
Isoniazid	Asam benzoat		<i>Grinding</i>	Sarcevica, et.al, 2013

4,6-dimethyl-2-aminopyridin	Asam benzoat		Pelarutan (1:1)	Li Z, Huang J, Zheng B, 2010
Fluoxetin HCl	Asam benzoat	Laju disolusi intrinsic	Penguapan pelarut	Childs, et.al, 2004
Aspirin	4,4-Dipyridil	Penguapan pelarut		Walsh et.al, 2003
Ibuprofen	4,4-Dipyridil Nikotinamida	Pengupan Pelarut	Kelarutan	Oberol et.al, 2008
Trimetoprim	Nikotinamid	Kelarutan	Metode Pelarutan	Zaini, Erizal, 2011
Aceklofenak	Nikotinamid	Kelarutan dan stabilitas	<i>Grinding</i>	Sevukarajan, 2011
Karbamazepin	Asam Suksinat	Kelarutan	Evaporasi dan <i>solvent grinding</i>	Triani, 2012
Sulfametazin	Nikotinamid	Kelarutan	<i>Slurry method</i>	www.rsc.org
Karbamazepin	Nikotinamid	Kelarutan		
Parasetamol	4,4-Dipyridil	Penguapan pelarut		Oswald et.al, 2004
Norfloxacin	Isonikotinamid	Penguapan Pelarut	Kelarutan	Basavoju et.al, 2006
Piroxicam	Sakarin	Penguapan pelarut		Childs et.al, 2007
Karbamazepin	Sakarin	Pendinginan	Stabilitas fisik	Hickey et.al, 2004
Indometasin	Sakarin	Penguapan pelarut	Stabilitas fisik dan laju disolusi	Basvoju et.al, 2006
Itrakonazol	Asam Maleat	Penguapan pelarut	Kelarutan	Remenar et.al, 2003
	Asam Tartrat			
	Asam Suksinat			

### **3. Metode Pembuatan Kokristal**

Beberapa metode yang umum digunakan dalam pembuatan kokristal adalah sebagai berikut (Qiao et al., 2011: 419; Pritam K. Desale, 2013: 21-22):

#### **a. Metode Pelarutan**

##### **1) Metode Evaporasi**

Dua komponen yang ekuivalen terdiri dari zat aktif obat dan koformer di larutkan dalam satu pelarut atau campuran pelarut, kemudian untuk memperoleh keadaan lewat jenuh maka larutan tersebut di uapkan sampai pelarutnya habis menguap. Kokristal merupakan residu hasil penguapan tersebut.

Kokristalisasi dengan menggunakan metode evaporasi merupakan salah satu metode terbaik hingga saat ini. Rasio stokiometri dari koformer dan padatan obat dimasukkan ke dalam botol yang berbentuk kerucut lalu panaskan hingga diperoleh larutan yang sempurna, kemudian saring dengan menggunakan kertas saring Whatman lalu dinginkan, simpan pada suhu kamar (Kothur, 2012: 3).

##### **2) Metode Reaksi Kristalisasi**

Reaksi kristalisasi ini dilakukan dengan menambahkan sejumlah komponen zat ke dalam larutan zat lain yang sudah jenuh atau mendekati jenuh sehingga larutan akan menjadi lewat jenuh dan terjadi proses kristalisasi. Kokristal diperoleh dari hasil reaksi tersebut. Metode ini efektif untuk larutan dengan konsentrasi komponen yang tidak ekuivalen dan ketika satu komponen larutan menjadi lewat jenuh dengan penambahan komponen lainnya.

### 3) Metode pendinginan

Metode pendinginan merupakan metode lain yang bisa digunakan sebagai alternatif dengan mengubah kondisi suhu agar memperoleh kokristal. Metode ini menarik banyak peneliti untuk memproduksi kokristal secara besar-besaran (Kothur, 2012: 3).

Metode ini melibatkan suhu dalam proses kokristalisasi. Dimana sejumlah besar komponen yang merupakan zat aktif dan koformer dilarutkan dalam pelarut atau campuran pelarut yang kemudian dipanaskan untuk memastikan kedua komponen tersebut benar-benar larut. Lalu larutan didinginkan untuk memperoleh keadaan lewat jenuh. Kokristal akan mengendap saat larutan mencapai keadaan lewat jenuh. Metode ini cocok untuk membuat kokristal dalam skala besar.

#### b. Metode Grinding

##### 1) *Dry grinding*

Metode ini dilakukan dengan menyampurkan kedua komponen equivalen penyusun kokristal secara bersama-sama lalu menggerusnya atau menggilingnya dengan lumpang dan alu atau dengan *ball mill* atau *vibratory mill*.

##### 2) *Solvent-drop grinding*

Metode ini sama dengan metode *dry grinding*, dalam metode ini ditambahkan sejumlah kecil pelarut dalam proses pencampurannya. Dengan penambahan sedikit pelarut dapat meningkatkan pembentukan kokristal.



#### **4. Metode Evaluasi Kokristal**

##### **a. Difraksi Sinar X**

Metode difraksi sinar-X untuk mengetahui pengaturan interaksi radiasi elektromagnetik atom atau molekul yang memberikan efek sebanding dengan struktur panjang gelombang radiasi. Orientasi acak dari suatu kisi kristal dalam suatu sampel serbuk menyebabkan sinar-X memendar dalam suatu pola yang dapat dihasilkan kembali dari intensitas puncak pada sudut ( $\theta$ ), relatif terhadap sinar yang masuk. Untuk senyawa tertentu, tiap pola difraksi ditandai dari suatu kisi kristal spesifik (Billmeyer, 1984: 489).

Kristal dalam suatu sampel serbuk menyebabkan sinar-X memendar dalam suatu pola yang dapat dihasilkan kembali dari intensitas puncak pada sudut ( $\theta$ ), relatif terhadap sinar yang masuk. Untuk senyawa tertentu, tiap pola difraksi ditandai dari suatu kisi kristal spesifik. Pola difraksi sinar-X dibuat foto pada plat peka yang diletakkan di belakang kristal, dengan metode ini bangun kristal dapat diamati. Dengan mengembangkan modifikasi lebih lanjut dari prinsip ini yang melibatkan pemantulan pancaran sinar-X dari bidang atom kristal (Billmeyer, 1984: 489).

Apabila seluruh kristal tidak tersedia atau tidak cocok untuk dianalisis, serbuk zat juga dapat diamati. Suatu bentuk amorf tidak membentuk puncak spesifik. Campuran bentuk-bentuk kristal yang berbeda dapat dianalisis dengan menggunakan intensitas yang dinormalkan pada sudut spesifik, yang unik untuk tiap bentuk kristal. Analisis kristal tunggal sinar-X memberikan identifikasi dan uraian yang tepat dari zat kristal. Dimensi satuan sel dan sudut- sudut secara konklusif memantapkan sistem

kisi kristal dan memberikan perbedaan spesifik antara bentuk-bentuk kristal dari suatu senyawa tertentu. Dengan membandingkan letak dan intensitas garis pada diagram tersebut terhadap garis pada foto sampel yang sudah diketahui, maka dapat dilakukan analisa kimia kuantitatif dan kualitatif (Lachman, 1989: 31; Martin, 1990: 559).

1) ***Single crystal X-Ray Diffraction***; Teknik difraksi single crystal X-Ray menampilkan karakterisasi dari bahan padat dan menentukan hasil kokristal. Metode ini menampilkan ukuran dan kualitas kokristal yang terlihat dengan jalan menghalangi radiasi monokromatik X-Ray dengan panjang gelombang yang dapat dibandingkan dengan jarak antar atom. Interaksi radiasi dengan elektron pada kristal, akan tampil pada detektor X-Ray. Data difraksi akan terkumpul pada gambar dari kristal dan dianalisis struktur 3 dimensi dari kristal (Issa, 2011: 46).

2) ***Powder X-Ray Diffraction***; Pada teknik ini, serbuk dari sampel diberikan untuk merintangi radiasi monokromatik X-Ray yang akan terekam oleh detektor. Hasil diperoleh pola yang terplot. Sebagai contoh produk yang dihasilkan dengan metode grinding, teknik ini merupakan metode yang sering digunakan dari pembuatan kokristal. Sehubungan dengan praktik penggunaan availabilitas dari spektroskopi inframerah pada laboratorium, maka digunakan pula spektroskopi vibrational sebagai alternatif untuk mengetahui karakterisasi dari suatu sampel. Meskipun demikian, aplikasi dari ilmu pengetahuan mengenai teknik PXRD

dimanfaatkan untuk menguji kemampuan dari metode penghabluran untuk menghasilkan kokristal yang efektif berdasarkan disolusi (Issa, 2011: 46).

#### **b. Differential Scanning Calorimetry**

*Differential Scanning Calorimetry* (DSC) merupakan alat yang digunakan untuk mengukur panas yang hilang atau peningkatan panas karena perubahan-perubahan fisika dan kimia dalam suatu sampel sebagai fungsi temperatur. Pengukuran dapat kualitatif maupun kuantitatif tentang perubahan fisika dan kimia yang melibatkan proses endotermis dan eksotermis atau perubahan dalam kapasitas panas. Contoh proses endotermis adalah peleburan, pendidihan, sublimasi, penguapan, dan peruraian kimia. Sedangkan yang merupakan proses eksotermis adalah kristalisasi dan degradasi. DSC dapat mengukur titik lebur, waktu kristalisasi dan temperatur, presentasi kristalinitas, stabilitas termal, dan kemurnian (Lachman, 1970: 118).

#### **c. Spektroskopi Inframerah**

Spektroskopi inframerah bekerja berdasarkan molekul yang menyerap frekuensi spesifik radiasi elektromagnetik dari struktur sampel. Satu spektrum inframerah diperoleh oleh radiasi penyinaran dengan jangkauan penuh dari frakuensi (4000–659  $\text{cm}^{-1}$ ). Puncak dari satu spektrum absorpsi tampak sesuai dengan frekuensi vibrasi dari molekul sampel (Issa, 2011: 47).

Spektroskopi inframerah digunakan untuk mengetahui frekuensi absorpsi dari molekul yang spesifik atau karakteristik elektromagnetik dari suatu struktur. Dalam studi ini, spektroskopi inframerah digunakan untuk mendeteksi kemungkinan adanya

kokristal. Pada umumnya signal mengindikasikan adanya kokristal yang dapat dibandingkan oleh spektra IR pada bahan murni dengan bahan kokristal karena ikatan hidrogen baru akan muncul di antara koformer (Issa, 2011: 47).

Getaran dari ikatan hidrogen juga dapat ditemukan pada spektrum IR. Ikatan ini lemah dan memiliki batas serapan yang khas dan ditemukan pada daerah frekuensi yang rendah. Analisis menggunakan IR ini dibatasi pada range frekuensi 4000–1300  $\text{cm}^{-1}$  (Issa, 2011: 47).

Dua molekul senyawa yang berbeda struktur kimianya akan berbeda pada spektrum infra merahnya. Hal ini dapat dimengerti, karena macam ikatan yang berbeda, frekuensi vibrasinya tidak sama, serta walaupun macam ikatan sama, tetapi mereka berada dalam dua senyawa yang berbeda, frekuensi vibrasinya juga berbeda (karena kedua ikatan yang sama tersebut berada dalam lingkungan yang berbeda) (Harmita, 2006: 34).

Daerah inframerah (IR) dibagi menjadi 3 sub daerah, yaitu:

1. Sub daerah IR dekat ( $\lambda = 780 \text{ nm} - 2,5 \text{ }\mu\text{m}$  atau  $\nu = 14290 - 4000 \text{ cm}^{-1}$ )
2. Sub daerah IR sedang ( $\lambda = 2,5 \text{ }\mu\text{m} - 15 \text{ }\mu\text{m}$  atau  $\nu = 4000 - 666 \text{ cm}^{-1}$ )
3. Sub daerah IR jauh ( $\lambda = 15 \text{ }\mu\text{m} - 50 \text{ }\mu\text{m}$  atau  $\nu = 666 - 200 \text{ cm}^{-1}$ )

Biasanya dalam spektrum infra merah terdapat banyak puncak, artinya puncak yang ada jauh lebih banyak daripada puncak yang diharapkan dari vibrasi pokok, sehingga perlu diperhatikan letaknya (frekuensinya), bentuk (melebar atau tajam), dan intensitas (kuat atau lemah). Dengan demikian dapat dibedakan bentuk spektrum serapan dari zat yang satu dengan yang lainnya (Harmita, 2006: 34).

Fourier transform infrared (FTIR) sudah sering digunakan untuk mengkarakterisasi interaksi obat-koformer di dalam kokristal. Interaksi dari radiasi elektromagnetik dengan resonansi vibrasi atau rotasi dalam suatu struktur molekul merupakan mekanisme kerja alat ini. Struktur penggunaan secara kualitatif ini adalah penerapan yang utama dari spektroskopi inframerah di bidang farmasi (Harmita, 2006: 34).

Menggunakan FTIR, spektrum dari kokristal yang dihasilkan. Adanya perubahan bentuk spektrum serapan dapat dilihat dengan membandingkan spektrum serapan masing-masing dari obat dan koformer dengan kokristal yang dihasilkan. Hal yang dapat menyebabkan perubahan spektrum serapan adalah munculnya ikatan hidrogen pada kokristal. Spektroskopi infrared merupakan tehnik yang penting untuk mengetahui konformasi dari kokristal yang dihasilkan dimana ikatan hidrogen pada gugus karbonil akan memperpanjang ikatan C=O. Akibatnya kekuatan ikatan C=O berkurang, sehingga pita vibrasinya muncul pada frekuensi yang lebih rendah (Harmita, 2006: 34-36).

#### **d. SEM *Scanning Electron Microscopy***

Mikroskop elektron adalah sebuah mikroskop yang dapat melakukan pembesaran objek sampai 2 juta kali. Mikroskop ini menggunakan elektrostatik dan elektromagnetik untuk mengontrol pencahayaan dan tampilan gambar serta memiliki kemampuan pembesaran objek serta resolusi yang jauh lebih bagus daripada mikroskop cahaya. Mikroskop elektron menggunakan jauh lebih banyak energi dan

radiasi elektromagnetik yang lebih pendek dibandingkan mikroskop cahaya (Anonymous, 2012: 2).

Scanning Electron Microscope (SEM) adalah sebuah mikroskop elektron yang didesain untuk mengamati permukaan objek solid secara langsung. SEM memiliki perbesaran 10 – 3.000.000 kali, depth of field 4 – 0.4 mm dan resolusi sebesar 1 – 10 nm. Kombinasi dari perbesaran yang tinggi, depth of field yang besar, resolusi yang baik, kemampuan untuk mengetahui komposisi dan informasi kristalografi membuat SEM banyak digunakan untuk keperluan penelitian dan industri (Prasetyo, 2011). SEM memfokuskan sinar elektron (electron beam) di permukaan obyek dan mengambil gambarnya dengan mendeteksi elektron yang muncul dari permukaan obyek.

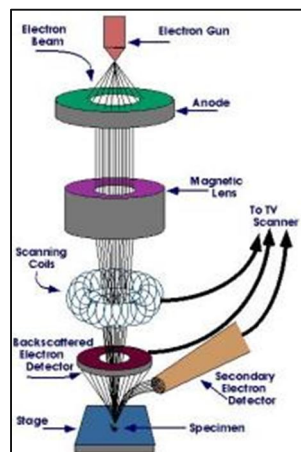
Elektron memiliki resolusi yang lebih tinggi daripada cahaya. Cahaya hanya mampu mencapai 200nm, sedangkan elektron dapat mencapai resolusi hingga 0,1-0,2 nm. Berikut ini merupakan perbandingan hasil gambar mikroskop cahaya dengan SEM. Dengan menggunakan elektron akan didapatkan beberapa jenis pantulannya yang berguna untuk keperluan karakterisasi. Jika elektron mengenai suatu benda maka akan timbul dua jenis pantulan yaitu pantulan elastis dan pantulan non elastis seperti pada gambar dibawah ini (Material Cerdas, 2009: 1-5).

Prinsip kerja dari SEM adalah sebagai berikut:

- a. Electron gun menghasilkan electron beam dari filamen. Pada umumnya electron gun yang digunakan adalah tungsten hairpin gun dengan filamen berupa lilitan tungsten yang berfungsi sebagai katoda. Tegangan yang

diberikan kepada lilitan mengakibatkan terjadinya pemanasan. Anoda kemudian akan membentuk gaya yang dapat menarik elektron melaju menuju ke anoda.

- b. Lensa magnetik memfokuskan elektron menuju suatu titik pada permukaan sampel.
- c. Sinar elektron yang terfokus memindai (scan) keseluruhan sampel dengan diarahkan oleh koil pemindai.
- d. Ketika elektron mengenai sampel, maka akan terjadi hamburan elektron, baik *Secondary Electron (SE)* atau *Back Scattered Electron (BSE)* dari permukaan sampel dan akan dideteksi oleh detektor dan dimunculkan dalam bentuk gambar pada monitor CRT.



Gambar 3. Mekanisme Kerja *Scanning Electron Microscopy* (Prasetyo. 2011: 4)

Cara terbentuknya gambar pada SEM berbeda dengan apa yang terjadi pada mikroskop cahaya dan TEM. Pada SEM, gambar dibuat berdasarkan deteksi elektron sekunder atau backscattered elektron yang muncul dari permukaan sampel ketika

permukaan sampel tersebut dipindai dengan elektron. Elektron-elektron yang terdeteksi selanjutnya diperkuat sinyalnya, kemudian besar amplitudonya ditampilkan dalam gradasi gelap-terang pada monitor CRT (cathode ray tube). Di layar CRT inilah gambar struktur obyek yang sudah diperbesar dapat dilihat. Pada proses operasinya, SEM tidak memerlukan sampel yang ditipiskan, sehingga bisa digunakan untuk melihat obyek dari sudut pandang 3 dimensi (Anonymous, 2012: 2).

Adapun kelebihan teknik SEM yaitu terdapat sistem vakum pada *electron-optical column* dan *sample chamber* yang bertujuan antara lain:

Menghilangkan efek pergerakan elektron yang tidak beraturan karena adanya molekul gas pada lingkungan tersebut, yang dapat mengakibatkan penurunan intensitas dan stabilitas. Meminimalisasi gas yang dapat bereaksi dengan sampel atau mengendap pada sampel, baik gas yang berasal dari sampel atau pun mikroskop. Karena apabila hal tersebut terjadi, maka akan menurunkan kontras dan membuat gelap detail pada gambar (Prasetyo, 2011: 4).

## **B. Kelarutan**

Sifat kelarutan pada umumnya berhubungan dengan kelarutan senyawa dalam media yang berbeda dan bervariasi diantara dua hal yang ekstrem, yaitu pelarut polar, seperti air, dan pelarut nonpolar seperti lemak. Sifat kelarutan pada umumnya berhubungan dengan aktivitas biologis dari senyawa, dan juga berhubungan erat dengan proses absorpsi obat. Hal ini penting karena intensitas aktivitas biologis obat tergantung pada derajat absorpsinya (Purwanto, Siswandono, 1998: 10-11).



Menurut Overton, 1901 (dalam Purwanto, Siswandono, 1998) mengemukakan konsep bahwa kelarutan senyawa organik dalam lemak berhubungan dengan mudah atau tidaknya penembusan membran sel.

Sifat fisika-kimia yang penting dari suatu zat obat adalah kelarutan, terutama kelarutan sistem dalam air. Suatu obat harus mempunyai kelarutan dalam air agar manjur secara terapi. Agar suatu obat masuk ke sistem sirkulasi dan menghasilkan suatu efek terapeutik, pertama obat harus berada dalam larutan. Senyawa-senyawa yang relatif tidak larut seringkali menunjukkan absorpsi yang tidak sempurna atau tidak menentu. Jika kelarutan obat kurang dari yang diinginkan, pertimbangan harus diberikan untuk memperbaiki kelarutnya. Metode untuk membantu kelarutan tergantung pada sifat kimia dari obat tersebut dan tipe produk obat.

Suatu bahan obat yang diberikan dengan cara apapun dia harus memiliki daya larut dalam air untuk kemanjuran terapeutiknya. Senyawa-senyawa yang relatif tidak dapat dilarutkan mungkin memperlihatkan absorpsi yang tidak sempurna atau tidak menentu, sehingga menghasilkan respon terapeutik yang minimum (Ansel, 1989: 153; 57).

Menurut Martin (Larsson, 2010: 9) kelarutan didefinisikan dalam besaran kuantitatif sebagai konsentrasi zat terlarut dalam larutan jenuh pada temperatur tertentu, dan secara kualitatif didefinisikan sebagai interaksi spontan dari dua atau lebih zat untuk membentuk dispersi molekul homogen. Larutan jenuh adalah suatu larutan dimana zat terlarut berada dalam kesetimbangan dengan fase padat (zat terlarut) (Martin dkk, 1990: 558).

Kelarutan dapat pula didefinisikan dengan jumlah 1 bagian bobot zat padat atau 1 bagian volume zat cair larut dalam bagian volume tertentu pelarut, dimana akan larut 1 gram zat padat atau 1 ml zat cair dalam sejumlah pelarut. Jika kelarutan suatu zat tidak diketahui dengan pasti, kelarutannya dapat ditunjukkan dengan istilah berikut (Dirjen POM, 1979: XXXI):

Tabel 2. Istilah Perkiraan Kelarutan

<b>Istilah Kelarutan</b>	<b>Jumlah bagian pelarut diperlukan untuk melarutkan 1 bagian zat</b>
Sangat Mudah Larut	Kurang dari 1 bagian
Mudah Larut	1 sampai 10 bagian
Larut	10 sampai 30 bagian
Agak Sukar Larut	30 sampai 100 bagian
Sukar Larut	100 sampai 1000 bagian
Sangat Sukar Larut	1000 sampai 10.000 bagian
Praktis Tidak Larut	Lebih dari 10.000 bagian

Kelarutan merupakan hal yang sangat penting dalam penemuan obat. Bahan yang tidak larut dapat menjadi suatu masalah baru, dan menyebabkan hal berikut (Kerns H, Li, 2008: 56):

- a. Absorpsi dan bioavailabilitas yang kurang setelah pemberian oral
- b. Daya larut yang rendah dibandingkan dosis IV
- c. Aktivitas yang rendah
- d. Formulasi yang mahal
- e. Beban terhadap pasien karena dosis harus ditinggikan secara berulang

Kelarutan zat di dalam pelarut dipengaruhi oleh beberapa hal, yaitu:

a. Pelarut

Bila suatu zat melarut, kekuatan tarik-menarik antar molekul dari zat terlarut harus diatasi oleh kekuatan tarik-menarik antara zat terlarut dengan pelarut. Hal ini menyebabkan pemecahan kekuatan ikatan antar zat terlarut dan pelarut untuk mencapai tarik-menarik zat pelarut.

Dalam hal interaksi antara pelarut dan zat terlarut, kelarutan disebabkan adanya gaya antarmolekuler. Ahli farmasi mengetahui bahwa air adalah pelarut yang baik untuk garam, gula, dan senyawa sejenis, sedangkan minyak mineral dan benzena biasanya merupakan pelarut untuk zat yang hanya sedikit larut dalam air. Penemuan empiris ini disimpulkan dalam pernyataan: *like dissolves like* (Martin dkk, 1990: 560).

b. Interaksi Solut dan Solven

Pada kondisi tertentu, zat mempunyai kelarutan tertentu pula. Kemampuan berinteraksi antara solut dan solven sangat tergantung pada sifat solut maupun sifat solven, yang dipengaruhi efek kimia, elektrik maupun struktur. Kelarutan suatu zat juga bergantung pada struktur molekulnya seperti perbandingan gugus polar dan gugus non polar dari molekul. Semakin panjang rantai non polar dari alkohol alifatis, semakin kecil kelarutannya dalam air.

Kelarutan zat terlarut dalam pelarut juga dipengaruhi oleh polaritas atau momen dipol pelarut. Pelarut-pelarut polar dapat melarutkan senyawa-senyawa ionik serta senyawa-senyawa polar lainnya. Gugus-gugus yang dapat meningkatkan

kelarutan molekul dalam air disebut gugus hidrofilik (lipofobik atau polar), sedang gugus yang dapat meningkatkan kelarutan molekul dalam lemak disebut gugus lipofilik (hidrofobik atau nonpolar) (Siswandono, 1998: 10).

Tabel 3. Gugus hidrofilik dan lipofilik

Sifat		Gugus
Hidrofilik (makin ke kanan makin lemah)	Kuat	-OSO <sub>2</sub> ONa, -COONa, -SONa, -OSO <sub>2</sub> H, -SO <sub>2</sub> H
	Sedang	-OH, -SH, -O, =C=O, -CHO, -NO <sub>2</sub> , -NH <sub>2</sub> , -NHR, -NR <sub>2</sub> , -CN, -CNS, -COOH, -COOR, -OPO <sub>3</sub> H <sub>2</sub> , -OS <sub>2</sub> O <sub>2</sub> H
Lipofilik		Hidrokarbon alifatik dan polisiklik, alkil, aril

#### c. Pengaruh pH

Bentuk terion suatu zat lebih mudah larut dalam pelarut air dari pada bentuk tak terion. Kelarutan basa lemah akan turun dengan naiknya pH sedangkan asam lemah akan meningkat kelarutannya dengan naiknya pH (Martin, 1990: 846).

#### d. Suhu

Kelarutan gas dalam air biasanya menurun jika suhu larutan dinaikkan. Gelembung-gelembung kecil yang dibentuk bila air dipanaskan adalah kenyataan bahwa udara yang terlarut menjadi kurang larut pada suhu-suhu yang lebih kecil. Hal yang serupa, tidak ada aturan yang umum untuk perubahan suhu terhadap kelarutan cairan-cairan dan padatan-padatan (Anonim, 2009).

e. Laju Disolusi

Laju pelarutan dari obat padat merupakan tahapan yang membatasi atau tahap yang mengontrol laju absorpsi obat-obat yang mempunyai kelarutan rendah, karena tahapan ini seringkali merupakan tahapan yang paling lambat dari berbagai tahapan yang ada dalam pelepasan obat dari bentuk sediaannya dan perjalanannya ke dalam sirkulasi sistemik (Martin dkk, 1993: 845).

Kecepatan pelarutan adalah jumlah obat yang terlarut persatuan luas per waktu (Shargel, 2005) Bila suatu tablet atau sediaan obat lainnya dimasukkan dalam saluran cerna (saluran gastrointestinal), obat tersebut masuk ke dalam larutan dari bentuk padatnya.

Bila suatu tablet atau sediaan obat dimasukkan ke dalam saluran cerna (saluran gastrointestinal), obat tersebut masuk ke dalam larutan dari bentuk padatnya. Kalau tablet tersebut dilapisi polimer, matriks padat juga mengalami disintegrasi menjadi granul-granul dan granul-granul mengalami pemecahan menjadi partikel-partikel yang halus. Disintegrasi, deagregasi, dan disolusi bias berlangsung secara serentak dengan melepasnya obat dari bentuk dimana obat tersebut diberikan.

Efektivitas dari suatu tablet dalam melepas obatnya untuk absorpsi sistemik agaknya bergantung pada laju disintegrasi dari bentuk sediaan dan agregasi dari granul-granul tersebut. Laju disolusi dari obat padat merupakan tahapan yang membatasi atau tahap yang mengontrol laju bioabsorpsi obat- obat yang mempunyai kelarutan rendah, karena tahapan ini seringkali merupakan tahapan yang paling lambat dari berbagai tahapan yang ada dalam pelepasan obat dari bentuk

sediaannya dan perjalanannya ke dalam sirkulasi sistemik (Martin dkk, 1993: 845-846).

Laju di mana suatu padatan melarut di dalam suatu pelarut telah diajukan dalam batasan-batasan kuantitatif oleh Noyes-Whitney pada tahun 1897, yang mirip dengan hukum difusi Fick:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DS}{h}(C_s - C)$$

atau

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS}{Vh}(C_s - C)$$

Keterangan:

$\frac{dM}{dt} / \frac{dC}{dt}$  = Laju disolusi (massa/waktu)

D = Koefisien difusi dari zat terlarut dalam larutan

S = Luas permukaan partikel

h = Ketebalan lapisan difusi

C<sub>s</sub> = Kelarutan dari zat padat

C = Konsentrasi zat terlarut pada waktu t

V = Volume larutan

Dari persamaan *Noyes-Whitney* diatas terlihat bahwa kinetika pelarutan dapat dipengaruhi oleh sifat fisikokimia obat, formulasi, dan pelarut. Selain itu, faktor-faktor suhu media dan kecepatan pengadukan juga mempengaruhi laju pelarutan obat.

Persyaratan uji disolusi pertama sekali dicantumkan dalam NF XIII (1970) dan USP XVIII (1970). Persyaratan yang dimaksud disini bukan hanya persyaratan untuk nilai Q (jumlah obat yang terlarut dalam waktu yang ditentukan) saja, tetapi

juga termasuk prosedur pengujian, medium disolusi dan peralatan serta persyaratan pengujiannya. Faktor-faktor yang mempengaruhi proses disolusi, diantaranya kecepatan pengadukan, temperatur pengujian, viskositas, pH, komposisi medium disolusi, dan ada atau tidaknya bahan pembasah (*wetting agent*).

Komponen yang penting dalam melakukan perubahan disolusi adalah wadah, pengadukan, suhu, dan medium. Kecepatan pengadukan mempunyai hubungan dengan tetapan kecepatan disolusi, kenaikan suhu medium yang tinggi akan semakin banyak zat aktif terlarut. Suhu harus konstan yang biasanya pada suhu tubuh ( $37^{\circ}\text{C}$ ). Medium larutan hendaknya tidak jenuh obat, yang biasa dipakai adalah cairan lambung yang diencerkan, HCl 0,1 N, dapar fosfat, cairan lambung tiruan, air dan cairan usus tiruan tergantung sifat-sifat lokasi obat akan larut. Ukuran dan bentuk wadah akan mempengaruhi laju dan tingkat kelarutan, untuk mengamati pelarutan dari obat sangat tidak larut dalam air menggunakan wadah berkapasitas besar (Lachman *et al.*, 1970: 1-31, 118).

Metode uji disolusi menurut Farmakope Indonesia Edisi IV pelarutan dapat digunakan dengan beberapa cara, yaitu:

### **1. Metode Keranjang (*Basket*)**

Metode keranjang terdiri dari sebuah wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert, suatu motor, suatu batang logam yang di gerakkan oleh motor dan keranjang berbentuk silinder. Wadah tercelup sebagian didalam suatu tangas air yang sesuai berukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu dalam wadah pada  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  selama pengujian

berlangsung dan menjaga agar gerakan air dalam tangas air halus dan tetap. Wadah disolusi dianjurkan berbentuk silinder dengan dasar setengah bola, tinggi 160 mm hingga 175 mm, diameter dalam 98 mm hingga 106 mm dan kapasitas nominal 1000 ml. Pada bagian atas wadah dapat digunakan suatu tutup yang pas untuk mencegah penguapan. Batang logam berada pada posisi sedemikian sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada tiap titik dari sumbu vertikal wadah, berputar dengan halus dan tanpa goyangan yang berarti. Batas kecepatan yang memungkinkan untuk memilih kecepatan dan mempertahankan kecepatan seperti yang tertera dalam masing-masing monografi dalam batas lebih kurang 4% (Dirjen POM, 1995: 1058).

## **2. Metode Dayung (*Paddle*)**

Metode dayung terdiri atas suatu dayung yang dilapisi khusus, yang berfungsi memperkecil turbulensi yang disebabkan oleh pengadukan. Dayung diikat secara vertikal kesuatu motor yang berputar dengan suatu kecepatan yang terkendali. Tablet atau kapsul diletakan dalam labu pelarutan yang beralas bulat yang juga berfungsi untuk memperkecil turbulensi dari media pelarutan. Alat ditempatkan dalam suatu bak air yang bersuhu konstan, seperti pada metode basket dipertahankan suhu pada  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Posisi dan kesejajaran dayung ditetapkan dalam Farmakope Indonesia. Metode dayung sangat peka terhadap kemiringan dayung. Pada beberapa produk obat, kesejajaran dayung yang tidak tepat secara drastis dapat mempengaruhi hasil pelarutan. Standar kalibrasi pelarutan yang sama digunakan untuk memeriksa peralatan sebelum uji dilaksanakan (Dirjen POM, 1995: 1058).



Faktor-faktor fisika yang mempengaruhi laju disolusi yaitu (Shargel et al., 2005: 135-165):

1. Pengadukan

Kondisi pengadukan akan sangat berpengaruh pada kecepatan disolusi yang dikontrol difusi dengan ketebalan lapisan difusi berbanding terbalik pada kecepatan putaran pengadukan. Kecepatan pengadukan mempunyai hubungan dengan tetapan kecepatan disolusi.

2. Suhu

Umumnya semakin tinggi suhu medium akan semakin banyak zat aktif yang terlarut. Suhu medium dalam percobaan harus dikendalikan pada keadaan yang konstan umumnya dilakukan pada suhu 37°C, sesuai dengan suhu tubuh manusia. Adanya kenaikan suhu selain dapat meningkatkan gradien konsentrasi juga akan meningkatkan tetapan difusi, sehingga akan menaikkan kecepatan disolusi.

3. Medium Kelarutan

Sifat medium larutan akan mempengaruhi uji pelarutan. Medium larutan hendaknya tidak jenuh obat. Medium yang terbaik merupakan persoalan tersendiri dalam penelitian. Beberapa peneliti telah menggunakan cairan lambung yang diencerkan, HCL 0,1 N, dapar fosfat, cairan lambung tiruan, air dan cairan usus tiruan tergantung dari sifat produk obat dan lokasi dalam saluran pencernaan dan perkiraan obat yang akan terlarut.

#### 4. Wadah

Ukuran dan bentuk dapat mempengaruhi laju dan tingkat kelarutan. Untuk mengamati kemaknaan dari obat yang sangat tidak larut dalam air mungkin perlu wadah berkapasitas besar.

#### 5. Kelarutan Zat Aktif

Pada umumnya zat aktif bentuk garam lebih larut air dari pada bentuk asam atau basanya. Dalam lambung, garam ini akan terionisasi dan asam yang tidak larut akan mengendap sebagai partikel yang sangat halus dan basah sehingga mudah diabsorpsi.

Dalam beberapa tahun terakhir ini, telah ada sistem pengembangan teknologi laboratorium yang menarik yang dapat menirukan pemecahan dari satu produk obat pada gastrointestinal manusia. Pengembangan alat ini sangat diinginkan untuk mengurangi kebutuhan test pada manusia. Salah satu pendekatan awal untuk mengetahui bioavailabilitas secara *in vivo*, dilakukan secara *in vitro* yang berdasarkan waktu yang diperlukan dari satu bentuk dosis obat padat untuk hancur dalam pelarut tertentu (Swarbrick, 2007: 171).

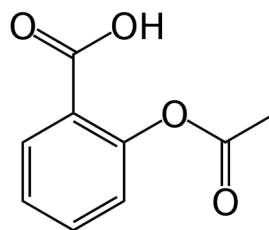
US Pharmacopeia XXIV mendeskripsikan metode desintegrasi secara *in vitro* yaitu metode keranjang, sedangkan untuk disolusi ada dua yaitu metode dayung dan metode keranjang. Metode ini sering digunakan untuk menggambarkan hubungan bioavailabilitas secara *in vitro* dan *in vivo*. Disolusi secara *in vitro* berguna untuk memonitoring kualitas produk obat dan dapat digunakan untuk mengetahui masalah bioavailabilitas yang ada (Swarbrick, 2007: 172).

Alat disolusi terdiri dari sebuah wadah bertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert, suatu motor, suatu batang logam yang digerakkan oleh motor dan keranjang yang berbentuk silinder. Wadah tercelup sebagian di dalam suatu tangas air yang sesuai berukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu dalam wadah pada  $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$  C selama pengujian berlangsung dan menjaga agar gerakan air dalam tangas air halus dan tetap (Dirjen POM, 1995: 1084). Bahan tambahan dalam suatu formulasi dapat berinteraksi secara langsung dengan obat membentuk suatu kompleks yang larut atau tidak larut dalam air.

Obat-obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air, laju pelarutannya seringkali merupakan tahap yang paling lambat, oleh karena itu merupakan terjadinya efek penentu kecepatan terhadap bioavailabilitas obat, sedangkan obat yang mempunyai kelarutan besar dalam air, laju pelarutannya cepat (Shargel *et al.*, 2005: 135).

### C. *Uraian Bahan*

#### 1. Aspirin

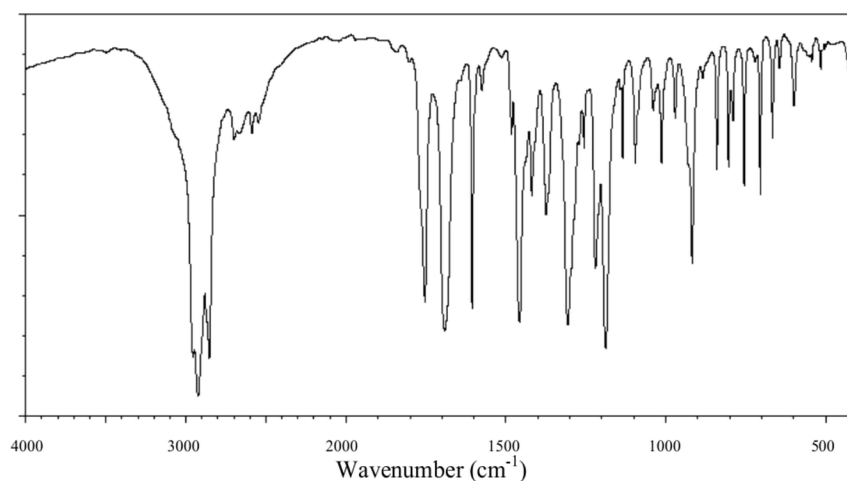


Gambar 4. Struktur Kimia Aspirin (Sweetman, 2009: 20)

Aspirin atau asam asetilsalisilat mempunyai rumus molekul  $C_9H_8O_4$  dan berat molekul 180, 16. Aspirin berbentuk serbuk kristal tidak berwarna atau serbuk hablur

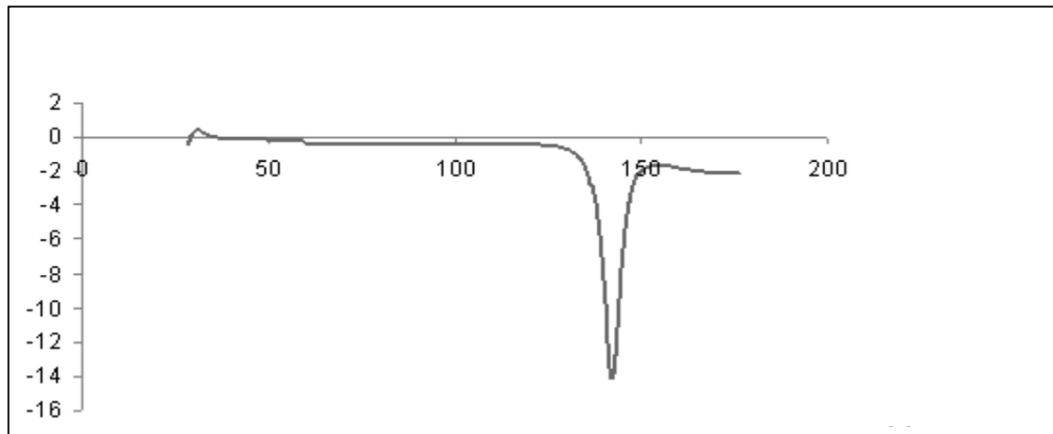
putih, sedikit berbau dan rasa asam. Kelarutan agak sukar larut dalam air 300 bagian air, larut dalam 5 bagian alkohol, 17 bagian kloroform. Titik leleh 135-136°C, titik didih 143°C dan pKa 3,49 (DepKes RI, 1979: 43).

Aspirin diperoleh dengan proses asetilasi terhadap asam salisilat dengan katalisator  $\text{H}_2\text{SO}_4$  pekat. Asetilasi adalah terjadinya pergantian atom H pada gugus  $-\text{OH}$  dari asam salisilat dengan gugus asetil dari asam asetil anhidrat (Vogel, 1990: 56). Asam salisilat adalah asam biofungsional yang mengandung dua gugus  $-\text{OH}$  dan  $-\text{COOH}$ , karenanya asam salisilat ini dapat mengalami dua jenis reaksi yang berbeda, dengan anhidrida dapat menghasilkan aspirin, sedangkan dengan methanol akan menghasilkan metil salisilat (Kusuma, 2003: 34).

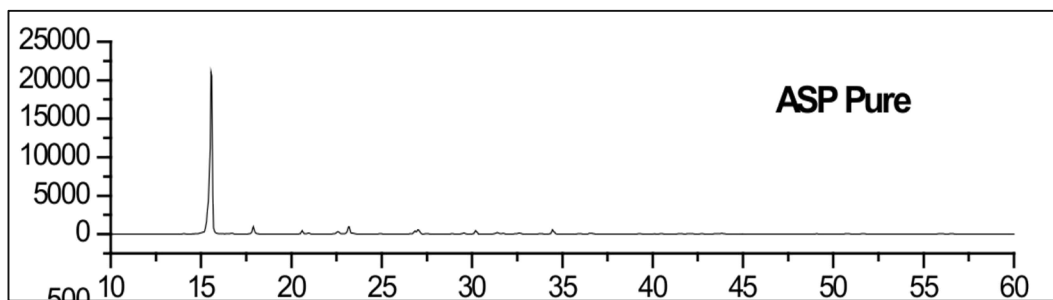


Gambar 5. FT-IR Spektra Aspirin (Semalty, Singh, Rawat. 2010: 943).

Pada spectrum FTIR menunjukkan  $\text{C}=\text{C}$  aromatic pada 1400-1600  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{C}=\text{O}$  ester pada 1750-1730  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{C}=\text{O}$  merupakan asam karboksilat 1725-1700  $\text{cm}^{-1}$ , terdapat  $\text{C}-\text{O}$  yang merupakan ester/asam karboksilat 1300-1000  $\text{cm}^{-1}$  dan gugus  $-\text{OH}$  pada 3300-2500  $\text{cm}^{-1}$



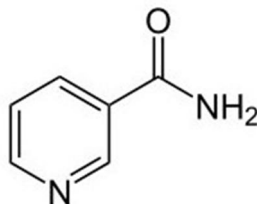
Gambar 6. DSC *Thermogram* Aspirin (Semalty, Singh, Rawat. 2010: 945).



Gambar 7. X-Ray *Diffractometry* Aspirin (Semalty, Singh, Rawat. 2010: 946).

Aspirin memiliki efek analgetik, antipiretik, antiinflamasi. Aspirin merupakan obat golongan NSAID (*Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs*). Efek antiinflamasi tercapai pada dosis 150-300 mg/L, yang perharinya dengan dosis 2,6-6 gram aspirin per hari. Aspirin merupakan obat pilihan pertama untuk artritis rheumatoid dan dalam dosis rendah 40 mg dapat berfungsi menghambat agregasi trombosit (Sweetman, 2009: 20-24).

## 2. Nikotinamida



Gambar 8. Struktur Kimia Nikotinamida (Sweetman, 2009: 1957)

Nikotinamida atau niasinamida; *Pyridine-3-carboxamide*; Vitamin B<sub>3</sub> mempunyai rumus molekul C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O dengan berat molekul 122, 1 berbentuk serbuk kristal, berwarna putih atau hampir putih, tidak berbau, sangat mudah larut dalam air (1-1.5) dan alkohol (1-5.5), 5% larutan dalam air memiliki pH 6.0-7.5 dan penyimpanan dalam wadah tertutup rapat, memiliki titik leleh 128-131 dan titik didih 150-160 (Sweetman, 2009: 1957).

Pada penelitian sebelumnya pembentukan kokristal aceklofenak dan nikotinmida dapat meningkatkan stabilitas dan kelarutan dari aceklofenak dengan menggunakan metode *grinding*, dengan menggunakan ratio 1:1 yang dapat membentuk ikatan hidrogen secara *heterosynthon* antara asam karboksilat dan amida (Sevukarajan M et.al, 2011: 1288).

#### **D. *Tinjauan Islam***

Manusia terdiri dari dua unsur, yaitu jasmani dan rohani. Jasmani adalah unsur yang dapat dilihat dan disentuh oleh panca indera. Jasmani merupakan bagian manusia yang melakukan gerakan-gerakan fisik, seperti bernafas, makan, minum, dan sebagainya. Sedangkan, rohani merupakan unsur yang tak dapat dilihat dan disentuh oleh kelima indera manusia, yang dapat mendorong manusia untuk melakukan aktifitas berfikir.

Dari aktifitas berfikir inilah manusia dapat membedakan yang baik dan yang buruk, yang benar dan mana yang salah. Bahkan untuk lebih sempurnanya, manusia diberi bentuk tubuh yang bagus di antara makhluk-makhluk lainnya.

Allah menciptakan manusia dengan sebaik-baiknya bentuk (kejadian), diberinya akal, agar dia dapat memikirkan mana yang baik dan mana yang buruk, mana yang dapat mendatangkan manfaat dan madhlarat, mana yang halal dan haram. Dilengkapinya dengan nafsu, alat untuk mendorong gairah hidup supaya mempunyai keinginan-keinginan, agar hidupnya meningkat, berprestasi dan maju terus. Bilamana anugerah Allah itu dipergunakan dengan sebaik-baiknya dan sesuai dengan tempatnya, alangkah bagus dan tingginya derajat manusia itu. Dan bilamana anugerah Allah (akal dan nafsu) disalah gunakan, tidak pada tempatnya, akalnya dipakai untuk merusak sehingga orang lain menderita karenanya. Begitupula nafsunya yang mendorong dirinya untuk berbuat jahat dan keji, niscaya hina dinalah nilai manusia bahkan lebih hina dari binatang ternak (Alfat. 1997: 17-19).

Allah berfirman dalam QS At-Tin/95: 4-5:

لَقَدْ خَلَقْنَا الْإِنْسَانَ فِي أَحْسَنِ تَقْوِيمٍ ۚ ثُمَّ رَدَدْنَاهُ أَسْفَلَ سَافِلِينَ ۝٥

Terjemahan:

Sesungguhnya kami Telah menciptakan manusia dalam bentuk yang sebaik-baiknya, kemudian kami kembalikan dia ke tempat yang serendah-rendahnya (Departemen Agama RI, 2009: 708 jilid 10).

Ayat ini dikemukakan dalam konteks penggambaran anugerah Allah kepada manusia dan tentu tidak mungkin anugerah tersebut terbatas pada bentuk fisik. Apalagi secara tegas, Allah mengecam orang-orang yang bentuk fisiknya baik, namun jiwa dan akalinya kosong dari nilai-nilai agama, etika, dan pengetahuan (Shihab.M, 2002: 437 vol.15).

Dengan berdalilkan ayat di atas, jelaslah bahwa manusia itu lebih kejadiannya dari mahluk (benda yang maujud) yaitu mahluk benda yang tidak mempunyai akal dan nafsu. Nasib jumud (yakni benda yang tidak mempunyai akal dan nafsu) itu hanya menerima takdir saja, apa yang didatangkan kepadanya, tidak ada baginya protes, usul, sanggahan dan sebagainya. Menurut ilmu manthiq (logika) manusia dirumuskan sebagai “hayawanunnutqhy” artinya mahluk yang berpikir. Berpikir inilah yang menjadikan perbedaan antara manusia dengan hewan secara menyeluruh, walaupun manusia dan hewan sama-sama menikmati fungsi pancaindera.

Namun manusia tetap berbeda dan lebih unggul dari hewan, karena akal budi yang dianugerahkan Allah dan kemampuan berpikir yang memungkinkannya untuk mengadakan tinjauan dan pembahasan terhadap berbagai masalah dan peristiwa.



Kemampuan berpikir inilah yang membuatnya patut diberi kewajiban untuk melaksanakan berbagai ibadah dan memikul tanggung jawab pemilihan dan kehendak. Dengan akal inilah manusia ditempatkan dalam status istimewa, pengatur alam ini dan sekaligus sebagai khalifah di muka bumi ini.

Manusia adalah makhluk yang dilengkapi Allah sarana berpikir. Namun sayang, kebanyakan mereka tidak menggunakan sarana yang teramat penting ini sebagaimana mestinya. Bahkan pada kenyataannya sebagian manusia hampir tidak pernah berpikir. Sebenarnya, setiap orang memiliki tingkat kemampuan berpikir yang seringkali ia sendiri tidak menyadarinya. Ketika mulai menggunakan kemampuan berpikir tersebut, fakta-fakta yang sampai sekarang tidak mampu diketahuinya, lambat-laun mulai terbuka di hadapannya. Semakin dalam ia berpikir, semakin bertambahlah kemampuan berpikirnya dan hal ini mungkin sekali berlaku bagi setiap orang. Harus disadari bahwa tiap orang mempunyai kebutuhan untuk berpikir serta menggunakan akalnya semaksimal mungkin (Yahya, 2000: 10).

Kebanyakan manusia tidak berpikir sebagaimana seharusnya mereka berpikir dan tidak mengembangkan sarana dan potensi berpikir mereka. Namun ada satu hal lagi yang penting untuk dijelaskan di sini. Tidak dapat dipungkiri bahwa hal-hal tertentu selalu terlintas dalam benak manusia setiap saat sepanjang hidupnya. Hampir tidak ada masa, kecuali ketika tidur, dimana pikiran manusia benar-benar kosong. Sayangnya, sebagian besar dari pikiran-pikiran ini tidak berguna, "sia-sia" dan "tidak perlu", sehingga tidak akan bermanfaat di akherat kelak, tidak menuntun ke arah yang benar dan tidak mendatangkan kebaikan kepadanya. Seperti halnya membuang waktu

dengan melakukan pekerjaan yang sia-sia dalam kehidupan sehari-hari, manusia adakalanya pula menghabiskan waktunya secara sia-sia dengan terbawa oleh pikiran-pikiran yang tidak bermanfaat.

Ada banyak sebab yang menghalangi manusia untuk berpikir. Satu, atau beberapa, atau semua sebab ini dapat mencegah seseorang untuk berpikir dan memahami kebenaran. Oleh karena itu, perlu kiranya setiap orang mencari faktor-faktor yang menyebabkan mereka berada dalam kondisi yang kurang baik tersebut, dan berusaha melepaskan diri darinya. Jika tidak dilakukan, ia tidak akan mampu mengetahui realitas yang sebenarnya dari kehidupan dunia yang pada akhirnya menghantarkannya kepada kerugian besar di akhirat. Kelumpuhan mental akibat mengikuti kebanyakan orang, satu sebab yang membuat kebanyakan orang tersesat adalah keyakinannya bahwa apa yang dilakukan "sebagian besar" manusia adalah benar. Manusia biasanya lebih cenderung menerima apa yang diajarkan oleh orang-orang disekitarnya, daripada berpikir untuk mencari sendiri kebenaran dari apa yang diajarkan tersebut. Ia melihat bahwa hal-hal yang pada mulanya kelihatannya janggal seringkali dianggap biasa oleh kebanyakan orang, atau bahkan tidak terlalu dipedulikan. Maka setelah beberapa lama, ia kemudian menjadi terbiasa juga dengan hal-hal tersebut (Yahya, 2000: 29).

Kemalasan mental adalah sebuah faktor yang menghalangi kebanyakan manusia dari berpikir. Akibat kemalasan mental, manusia melakukan segala sesuatu sebagaimana yang pernah mereka saksikan dan terbiasa mereka lakukan. Dalam Al-qur'an, Allah menyatakan bahwa orang-orang yang beriman memikirkan dan

merenungkan secara mendalam segala kejadian yang ada dan mengambil pelajaran yang berguna dari apa yang mereka pikirkan. Allah berfirman dalam QS Ali ‘Imran/3: 190-191.

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَاخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ لَآيَاتٍ لِّأُولِي الْأَلْبَابِ ﴿١٩٠﴾  
 الَّذِينَ يَذْكُرُونَ اللَّهَ قِيَمًا وَقُعُودًا وَعَلَىٰ جُنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ  
 رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَذَا بَطْلًا سُبْحَنَكَ فَقِنَا عَذَابَ النَّارِ ﴿١٩١﴾

Terjemahan:

Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, dan silih bergantinya malam dan siang terdapat tanda-tanda bagi orang-orang yang berakal, (yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri atau duduk atau dalam keadaan berbaring dan mereka memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi (seraya berkata): "Ya Tuhan kami, tiadalah Engkau menciptakan Ini dengan sia-sia, Maha Suci Engkau, Maka peliharalah kami dari siksa neraka (Departemen Agama RI, 2009: 95 jilid 2).

Ulul albab yang disebutkan pada ayat adalah orang-orang, baik laki-laki maupun perempuan, yang terus-menerus mengingat Allah, dengan ucapan dan atau hati dalam seluruh situasi dan kondisi saat bekerja atau istirahat, sambil berdiri atau duduk atau dalam keadaan berbaring, atau bagaimanapun dan mereka memikirkan tentang penciptaan, yakni kejadian dan sistem kerja langit dan bumi dan setelah itu berkata sebagai kesimpulan: “Tuhan kami, tiadalah Engkau menciptakan alam raya dan segala isinya ini dengan sia-sia, tanpa tujuan yang hak. Apa yang kami alami, atau lihat, atau dengar dari keburukan atau kekurangan. Mahasuci Engkau dari semua itu. Itu adalah ulah atau dosa dan kekurangan kami yang dapat menjerumuskan kami ke dalam siksa neraka maka peliharalah kami dari siksa neraka (Shihab, 2009: 372).

Di atas, terlihat bahwa objek zikir adalah Allah, sedang objek pikir adalah makhluk-makhluk Allah berupa fenomena alam. Ini berarti pengenalan kepada Allah lebih banyak didasarkan kepada kalbu, sedang pengenalan alam raya oleh penggunaan akal, yakni berpikir (Shihab, 2009: 373).

Hakikat yang ditegaskan pada ayat ini dan salah satu bukti kebenaran hal tersebut adalah mengundang manusia untuk berpikir, karena Sesungguhnya dalam penciptaan, yakni kejadian seperti matahari, bulan, dan jutaan gugusan bintang yang terdapat di langit atau dalam pengaturan sistem kerja langit yang sangat teliti serta kejadian dan perputaran bumi pada porosnya, yang melahirkan silih bergantinya malam dan siang perbedaannya, baik dalam masa maupun dalam panjang dan pendeknya terdapat tanda-tanda kemahakuasaan Allah bagi ulul albab, yakni orang-orang yang memiliki akal yang murni (Shihab, 2009: 370).

Ayat di atas menyatakan bahwa oleh karena orang-orang yang beriman adalah mereka yang berfikir, maka mereka mampu melihat hal-hal yang menakjubkan dari ciptaan Allah dan mengagungkan kebesaran serta kebijaksanaan Allah. Islam memerintah dan mengharuskan supaya kita suka memikir-mikirkan, mengagungkan kepada kerajaan langit dan bumi ini, sebab berpikir itu memang pekerjaan otak. Dengan otak itulah manusia dapat dibedakan dari makhluk yang lain-lain seperti binatang atau tumbuh-tumbuhan. Jadi jikalau otak sudah tidak digunakan menurut tugas yang sewajarnya, tidak dipakai sebagaimana mestinya, maka keistimewaan yang dimiliki oleh seseorang itu menjadi lenyap dan tidak berarti sama sekali, tidak

pula akan bertugas sebagai pendorong kemajuan ummat atau keluhuran dalam kehidupan ini (Ahnani, 2013: 27).

Salah satu implementasi dari ayat yang dimaksud, dalam bidang farmasi, salah satunya dengan menggunakan akal pikiran menemukan perbaikan obat sehingga menghasilkan efek yang lebih baik, dengan kata lain agar obat ini lebih bermanfaat.

Adapun bait-bait sya'ir yang menjelaskan tentang permasalahan ilmu dan kedudukannya itu sangat banyak dan tidak bisa dihitung, dan di sini hanya akan disebutkan dua di antaranya: "Tidak ada kebanggaan kecuali bagi ahlu' ilmi (orang-orang yang berilmu) karena sesungguhnya mereka berada di atas petunjuk bagi orang yang meminta dalil-dalilnya dan derajat setiap orang itu sesuai dengan kebajikannya (dalam masalah ilmu) sedangkan orang-orang yang bodoh adalah musuh bagi ahlu' ilmi."

Dalam sya'irnya Al-Imam Asy-Syafi'i:

تَعَلَّمَ فَلَيْسَ الْمَرْءُ يُؤَلَّدُ عَالِمًا      وَلَيْسَ أَخُو عِلْمٍ كَمَنْ هُوَ جَاهِلٌ  
وَأَنَّ كَبِيرَ الْقَوْمِ لَا عِلْمَ عِنْدَهُ      صَغِيرٌ إِذَا انْتَفَتْ عَلَيْهِ الْجَاهِلُ  
وَأَنَّ صَغِيرَ الْقَوْمِ إِنْ كَانَ عَالِمًا      كَبِيرٌ إِذَا رُدَّتْ إِلَيْهِ الْمَحَافِلُ

Artinya:

Belajarl原因 karena tidak ada seorangpun yang dilahirkan dalam keadaan berilmu, dan tidaklah orang yang berilmu seperti orang yang bodoh. Sesungguhnya suatu kaum yang besar tetapi tidak memiliki ilmu maka sebenarnya kaum itu adalah kecil apabila terluput darinya keagungan (ilmu). Dan sesungguhnya kaum yang kecil jika memiliki ilmu maka pada hakikatnya mereka adalah kaum yang besar apabila perkumpulan mereka selalu dengan ilmu. Disadur dari kitab (Aadaabu Tha'alibil 'Ilmi hal.18-22). Wallaahu Muwaffiq, Wallaahu A'lam.

Kita, manusia, oleh Allah dianugerahi potensi otak untuk berpikir melebihi makhluk lainnya. Kelebihan ini diberikan agar diasah dan dipergunakan sebaik mungkin. Ungkapan “Apakah kalian tidak berpikir?” sering difirmankan Allah swt. dalam al-Qur’an untuk memantik kita agar senantiasa menggunakan potensi tersebut. Namun baru berapa dan dalam hal apa potensi tersebut kita pergunakan? Allah swt, melalui Nabi Muhammad juga menjanjikan pahala yang sangat besar bagi siapa saja yang mau berpikir. Rasulullah dalam sebuah hadits yang diriwayatkan oleh Ibnu Hibban, bersabda:

تَفَكَّرُ سَاعَةً خَيْرٌ مِنْ عِبَادَةِ سَنَةٍ

Artinya:

“berpikir sesaat (sejenak) itu lebih baik daripada beribadah satu tahun”

Betapa mahalnyanya nilai berfikir dan kesan yang diperoleh jika betul cara berfikir kita, berbanding ibadat begitu saja. Berfikir sebenarnya adalah proses menyimpan, mengingat, menganalisis dan menyimpulkan berbagai-bagai maklumat yang ada di dalam dan luar diri kita sehingga menjadi idea dan akhirnya mendorong kita untuk bertindak. Fikiranlah yang mengarahkan ke mana kita akan pergi dan bagaimana kita akan berbuat kerana dalam fikiran itu, seluruh keputusan, perencanaan serta konsep hidup ditentukan (*Harian Metro Online: 22 Mei 2014, [http://www.hmetro.com.my/myMetro/articles/LuangkanmasarenunghubungandenganPencipta//Article/article\\_print](http://www.hmetro.com.my/myMetro/articles/LuangkanmasarenunghubungandenganPencipta//Article/article_print)*).

Seluruh ahli berpikir berpendapat, bahwa kemajuan umat itu terletak pada kemajuan berpikir kaumnya. Inilah rahasianya, oleh sebab itu islam datang dengan membawa ajaran yang terpenting yakni membebaskan akal tiap manusia dari belenggu perbudakannya, ditinggalkanlah semua sisa-sisa kebekuan otak itu, sekalipun belenggu-belenggu mengikatnya bertahun-tahun bahkan berabad-abad lamanya. Allah berfirman dalam QS al Yunus/10: 101.

قُلْ أَنْظَرُوا مَاذَا فِي السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَمَا تُغْنِي الْآيَاتُ وَالنُّذُرُ عَنْ قَوْمٍ لَا يُؤْمِنُونَ

Terjemahan:

Katakanlah: "Perhatikanlah apa yaag ada di langit dan di bumi, tidaklah bermanfaat tanda kekuasaan Allah dan Rasul-rasul yang memberi peringatan bagi orang-orang yang tidak beriman" (Departemen Agama RI, 2009: 220 jilid 4).

Dalam ayat ini, banyak yang dapat diperhatikan, satu diantaranya saja, bila menggunakan akal yang dianugerahkan Allah, sudah cukup untuk mengantar manusia beriman dan menyadari bahwa Allah Mahakuasa, Dia Maha Esa dan Dia membimbing manusia antara lain melalui perantaraan para Nabi guna mengantar manusia ke jalan bahagia (Shihab, 2010: 515 jilid 4).

Dalam hal menuntut dan mengembangkan ilmu pengetahuan, tidak ada satu ajaran agamapun yang mementingkannya kecuali agama Islam. Karena pentingnya peranan bahwa ilmu pengetahuan maka ajaran Islam telah menetapkan bahwa kewajiban pertama dan utama bagi setiap muslim sebelum melaksanakan kewajiban-kewajiban lainnya adalah kewajiban menuntut ilmu pengetahuan sebab ilmu merupakan an imannya segala amal. Dan menuntut ilmu harus sudah dimulai sejak lahir hingga

akhir hayat. Inilah asas pendidikan seumur hidup (*life is a long education*) menurut ajaran Islam (Ahnan, 2013: 32).

Allah berfirman dalam QS Al-Mujadalah/58: 11.

يٰۤاَيُّهَا الَّذِيْنَ ءَامَنُوْا اِذَا قِيْلَ لَكُمْ تَفَسَّحُوْا فِى الْمَجٰلِسِ فَاَفْسَحُوْا يَفْسَحِ اللّٰهُ لَكُمْ وَاِذَا قِيْلَ  
اَنْشُرُوْا فَاَنْشُرُوْا يَرْفَعِ اللّٰهُ الَّذِيْنَ ءَامَنُوْا مِنْكُمْ وَالَّذِيْنَ اٰتُوْا الْعِلْمَ دَرَجٰتٍ وَاللّٰهُ يَمَّا تَعْمَلُوْنَ خَبِيْرٌ



Terjemahnya:

Hai orang-orang yang beriman, apabila dikatakan kepada kamu: “Berlapang-lapanglah dalam majelis-majelis”, maka lapangkanlah niscaya Allah akan melapangkan buat kamu, dan apabila dikatakan: “Berdirilah kamu”, maka berdirilah, niscaya Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman di antaramu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat, dan Allah Maha mengetahui apa yang kamu kerjakan. (Departemen Agama RI, 2009: 22 jilid 10).

Ayat di atas tidak menyebutkan secara tegas bahwa Allah meninggikan derajat orang berilmu. Tetapi menegaskan bahwa memiliki derajat-derajat, yakni yang lebih tinggi daripada yang sekedar beriman. Tidak disebutkan kata meninggikan itu sebagai isyarat bahwa sebenarnya ilmu yang dimilikinya itulah yang berperan besar dalam ketinggian derajat yang diperolehnya, bukan akibat dari faktor diluar ilmu itu.

Tentu saja, yang dimaksud dengan *alladzina utu al-ilm/* yang diberi pengetahuan adalah mereka yang beriman dan menghiasi diri mereka dengan pengetahuan. Ini berarti ayat di atas membagi kaum beriman kepada dua kelompok besar, yang pertama sekedar beriman dan beramal saleh dan yang kedua beriman dan



beramal saleh serta memiliki pengetahuan. Derajat kelompok kedua ini menjadi lebih tinggi, bukan saja karena nilai ilmu yang disandangnya, tetapi juga amal dan pengajarannya kepada pihak lain, baik secara lisan, atau tulisan, maupun dengan keteladanan.

Ilmu yang dimaksud oleh ayat diatas bukan saja ilmu agama, tetapi ilmu apapun yang bermanfaat. Dalam QS. Fathir/35: 27-28, Allah menguraikan sekian banyak makhluk Ilahi dan fenomena alam, lalu ayat tersebut ditutup dengan menyatakan bahwa: Yang takut dan kagum kepada Allah dari hamba-hamba-Nya hanyalah ulama. Ini menunjukkan bahwa ilmu dalam pandangan al-Qur'an bukan hanya ilmu agama. Disisi lain, itu juga menunjukkan bahwa ilmu haruslah menghasilkan *khasyyah*, yakni rasa taku dan kagum kepada Allah, yang pada gilirannya mendorong yang berilmu dan kagum kepada Allah, yang pada gilirannya mendorong yang berilmu untuk mengamalkan ilmunya serta memanfaatkan untuk kepentingan makhluk. Rasulullah saw. Seringkali berdoa: *Allahumma inni a udzu bika min 'ilm la yanfa'* (Aku berlindung kepada-Mu dari ilmu yang tidak bermanfaat) (Shihab, 2010: 490-491).

Karena pentingnya ilmu pengetahuan ini, Rasulullah telah memperingatkan, bahwa hari-hari yang dilalui selama hidup ini akan tetapi tidak memberikan tambahan ilmu pengetahuan, maka akan sangat rugilah hidup manusia ini.

Rasulullah bersabda:

إِذَا أَتَى عَلَى يَوْمٍ لَا أَزِدَادُ فِيهِ عِلْمًا يَقْرَبُنِي إِلَى اللَّهِ  
عَزَّوَجَلَّ فَلَا يُورِكُ لِي فِي طُلُوعِ شَمْسٍ ذَلِكَ الْيَوْمِ.

Artinya:

Apabila datang kepadaku suatu hari yang tidak bertambah ilmuku yang mendekatkan diriku kepada Allah Azza Wajalla, maka aku tidak dikaruniai keberkatan dalam terbitnya matahari pada hari itu (Ahnan, - : 35).

Dalam hal menuntut ilmu, tidak memiliki batasan, dengan tujuan dapat memberikan manfaat dan mendekatkan diri kepada Allah dan hadist ini mempertegas bahwa agama Islam telah memberikan dasar yang kuat bagi kemajuan manusia baik dalam kemajuan berpikir dan mengembangkan ilmu pengetahuan, maupun kemajuan dalam menciptakan peradaban dan kebudayaan manusia sesuai dengan kedudukan dan perannya sebagai pengembal amanat dimuka bumi ini.

Berdasarkan ayat-ayat dan hadits di atas, dapat memberikan gambaran kepada umat manusia bahwa kemajuan umat terletak pada cara berpikirnya, dan berdasarkan ayat ini juga menjadi landasan bagi kita untuk meneliti, menemukan, dan mencetuskan gagasan baru untuk kemajuan bangsa dan agama seperti halnya dibidang farmasi, salah satunya, dengan menemukan alternati-alternatif pengobatan yang terbaik. Islam tidak memberikan batas sama sekali dalam persoalan kemerdekaan berpikir ini. Akal harus digunakan untuk berpikir, dan digiatkan untuk melaksanakan tugasnya.

### **BAB III**

## **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **A. Jenis dan Lokasi Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian *field research* kuantitatif. Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmasetika dan Kimia Analisis Jurusan Farmasi Universitas Islam Negeri Alauddin, Laboratorium Kimia Sains MIPA Universitas Hasanuddin, Laboratorium Fisika Mikrostruktur Universitas Negeri Makassar.

#### **B. Pendekatan Penelitian**

Pendekatan penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah pendekatan eksperimentatif.

#### **C. Alat dan Bahan**

##### **1. Alat yang digunakan**

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat-alat gelas (PYREX<sup>®</sup>), alat uji disolusi (SOTAX<sup>®</sup>), DSC *Differential Scanning Calorimeter* (Perkin Elmer<sup>®</sup> DSC 4000), FT-IR *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (SHIMADZU<sup>®</sup> Prestige-21), kuvet kuarsa, lumpang dan alu, pipet mikro, pH meter (ATC<sup>®</sup>), SEM *Scanning Electron Microscopy* (BRUKER<sup>®</sup>), spektrofotometer UV-Vis (Kern<sup>®</sup>), timbangan analitik (Kern<sup>®</sup>), XRD *X-Ray Diffraction* (RIGAKU<sup>®</sup>).

## **2. Bahan yang digunakan**

Bahan-bahan yang digunakan adalah air suling, aspirin (SIGMA PCode: 1001628209), HCl pekat, natrium klorida, etanol p.a, nikotinamida (SIGMA PCode: 1001552529), kalium bromida.

### **D. Metode Kerja**

#### **1. Uji *Screening* Kokristal**

##### **a. Pembuatan Kokristal dengan Berbagai Perbandingan**

Dilakukan pembuatan kokristal Aspirin-Nikotinamida dengan beberapa perbandingan molar yaitu: (1 : 0), (1 : 1), (1 : 2), (1 : 3), (2 : 1). Pembuatan kokristal aspirin-nikotinamida digerus bersama-sama pada lumpang selama 30 menit dan ditetaskan etanol p.a sampai seluruh bagian kokristal terbasahi. Hasil yang diperoleh dikumpulkan dan dikeringkan pada suhu ruangan kemudian diamati menggunakan mikroskop optik. Perhitungan bahan kokristal dari berbagai perbandingan dapat dilihat pada lampiran 3.

##### **b. Uji Pelarutan**

Pembuatan media cairan lambung buatan tanpa pepsin yang dibuat dengan cara 2,0 gram natrium klorida dilarutkan dalam 7,0 ml asam klorida pekat dan dicukupkan volume dengan air suling hingga 1000,0 ml. Larutannya mempunyai pH 1,2 (Dirjen POM, 1979: 664).

Dibuat uji pelarutan pada Erlenmeyer dengan volume masing-masing 100 ml media cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1.2, dengan melarutkan kokristal yang setara dengan 10 mg aspirin. Proses pelarutan dilakukan dengan pengadukan kemudi-

an diambil cuplikan sampel terlarut pada menit ke-15, diambil 1 ml sampel menggunakan pipet mikro kemudian dimasukkan dalam labu ukur 10 ml dan dicukupkan volume dengan NaOH pH 10, setelah itu diukur absorbansi dari ke-5 perbandingan tersebut.

## **2. Pembuatan Kokristal dengan Metode Solvent Drop Grinding**

Ditimbang aspirin dan nikotinamida dengan perbandingan molar 1 : 2 dengan jumlah 50 mmol: 9 gram aspirin dan 100 mmol: 12,2 gram nikotinamida, Pembuatan kokristal aspirin-nikotinamida digerus bersama-sama pada lumpang selama 30 menit dan ditetaskan etanol p.a sampai seluruh bagian kokristal terbasahi. Hasil yang diperoleh dikumpulkan dan dikeringkan pada suhu ruangan (Zhang, 2010: 11). Perhitungan bahan kokristal dapat dilihat pada lampiran 3. Kemudian ditentukan berapa kadar aspirin terdisolusi dalam cairan lambung.

## **3. Pembuatan Kurva Baku Aspirin dalam Medium Cairan Lambung Buatan tanpa Pepsin pH 1.2**

### **a. Pembuatan NaOH 1 M**

Ditimbang sebanyak 10 gram NaOH dalam 250 ml air suling, dilarutkan dalam labu ukur 250 ml sampai homogen dengan pH 10.

### **b. Pembuatan larutan baku aspirin**

Dibuat larutan baku dengan konsentrasi 100 bpj. Ditimbang 10 mg aspirin, masukkan kedalam labu ukur 100 ml. Larutkan dengan cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1.2 hingga garis batas 100 ml, digojog hingga homogen.

### c. Penentuan $\lambda$ maksimum

Dipipet 1 ml larutan baku aspirin dan dicukupkan volume dengan larutan NaOH sampai 10 ml (10 bpj) pada labu tentukur kemudian diukur serapannya pada spektrofotometri UV-Vis hingga diperoleh panjang gelombang pada absorbansi maksimum. Diperoleh  $\lambda_{\text{max}} = 302 \text{ nm}$ .

### d. Pembuatan kurva baku

Pembuatan kurva baku, dibuat satu seri pengenceran larutan aspirin dalam media disolusi cairan lambung buatan (pH 1,2) dengan konsentrasi: 10, 15, 20, 25, 30 bpj dengan cara dipipet sejumlah larutan baku menggunakan pipet mikro dan dicukupkan volume sampai 10 ml dengan NaOH pH 10 sesuai pada (Lampiran.6). Diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum yang telah ditentukan sebelumnya. Selanjutnya dibuat kurva hubungan antara serapan dan konsentrasi. Kemudian ditentukan persamaan garisnya ( $y = ax + b$ ),  $y = 0,0258x - 0,0098$  ( $y = \text{absorban}$ ,  $x = \text{konsentrasi}$ ,  $a = \text{koefisien intersep}$ ,  $b = \text{slope}$ ).

## 4. Uji Disolusi Kokristal Aspirin-Nikotinamida ( 1 : 2 )

### a. Pembuatan Media Disolusi

Media disolusi yang digunakan adalah cairan lambung buatan tanpa pepsin yang dibuat dengan cara 2,0 gram natrium klorida dilarutkan dalam 7,0 ml asam klorida pekat dan dicukupkan volume dengan air suling hingga 1000,0 ml. Larutannya mempunyai pH 1,2 (Dirjen POM, 1979: 664).

### **b. Uji Disolusi**

Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan metode keranjang berdasarkan studi USP 4 *type I apparatus* (Nagar Gauri, et al., 2011: 69) dengan cara sebagai berikut: kokristal aspirin-nikotinamida (1 : 2) yang setara dengan 100 mg aspirin dimasukkan ke dalam labu pelarutan beralas bulat, yang berisi 900 ml media dengan suhu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  (Shargel dan Yu, 1999: 2). Selanjutnya keranjang diputar dengan kecepatan 50 rpm. Pengambilan larutan contoh dilakukan pada menit ke 10, 30, 45, 60 masing-masing sebanyak 5 ml. Pengambilan cuplikan dilakukan pada posisi yang sama yaitu pada pertengahan antara permukaan medium disolusi dan bagian atas dari dayung tidak kurang 1 cm dari dinding wadah menggunakan pipet khusus disolusi. Setiap pengambilan larutan contoh, segera di tambahkan kembali dalam labu disolusi larutan media disolusi yang baru dengan volume yang sama (Dirjen POM, 1995: 487). Dilakukan uji disolusi yang sama terhadap aspirin tunggal sebanyak 100 mg masing-masing sebanyak 3x replikasi.

### **c. Penetapan Kadar Aspirin Terdisolusi**

Penetapan kadar jumlah aspirin yang terdisolusi tiap satuan waktu tertentu ditentukan dengan mengukur serapan pada panjang gelombang maksimum dan dihitung kadarnya dengan menggunakan persamaan kurva baku, dari sampel terdisolusi tiap satuan waktu, dicukupkan volume dengan pelarut NaOH sampai 10 ml pada labu ukur kemudian diukur absorbansinya, dimana untuk aspirin tunggal menggunakan kurva baku dengan persamaan  $y = 0,0258x - 0,0098$

## 5. Karakterisasi Kokristal Ketoprofen-Nikotinamida ( 1 : 2 )

### a. Pengamatan Mikroskopik (*Scanning Electron Microscopy*)

Mikroskop elektron mempunyai pembesaran sampai 100 ribu kali, elektron digunakan sebagai pengganti cahaya. SEM digunakan untuk studi detail bentuk permukaan sel. (<http://web.ipb.ac.id>). Sejumlah sampel diletakkan pada sampel holder aluminium dan dilapisi dengan emas palladium (Au) dengan ketebalan 10 nm menggunakan vakum. Sampel kemudian diamati pada berbagai perbesaran alat SEM (BRUKER®). Voltase diatur pada 15 dan 20 kV dan arus 0,4 mA dengan menggunakan Det.BSE dan SE.

### b. FT-IR (*Fourier Transform Infrared Spectroscopy*)

Uji dilakukan terhadap kokristal aspirin-nikotinamida, nikotinamida, aspirin murni. Spektrum inframerah dari sampel-sampel tersebut direkam dengan menggunakan spektrofotometer inframerah, penyiapan sampel menggunakan pellet 1:10 dari sampel dan KBr, menggunakan metode difusi reflektansi KBr (konsentrasi sampel 2 mg dalam 20 mg KBr). Spektrum serapan direkam pada bilangan gelombang 4000-400 cm<sup>-1</sup> (Alatas, Fikri et.al, 2013: 2-3).

### c. DSC (*Differential Scanning Calorimetry*)

Disiapkan sampel 3-5 mg pada *crimped sample pan* dimana sampel dilapisi dengan *pan crucible* 10 µL yang dipress, dipanaskan pada suhu 26-400°C. Uji dilakukan terhadap aspirin, dan kokristal menggunakan alat Perkin Elmer® DSC 4000.



Kecepatan pemanasan 20°C per menit. Sebagai purge gas digunakan gas nitrogen dengan kecepatan alir 20 ml/menit (Laszlo fabian, 2006: 2485-2489).

#### **d. High Resolution X-Ray Powder Diffraction (H-XRPD)**

Sampel diletakkan pada sampel holder (wadah kaca) berukuran 2 cm persegi dan diratakan untuk mencegah orientasi partikel selama penyiapan sampel. Uji difraksi sinar-X dilakukan terhadap aspirin, dan kokristal. Analisis difraksi sinar-X sampel dilakukan pada suhu ruang dengan menggunakan difraktometer RIGAKU®. Kondisi pengukuran sebagai berikut: target logam Cu, filter K $\alpha$ , voltase 40 kV, arus 20-40 mA, kelembaban relatif 50%, temperature 23°C. Analisis dilakukan pada rentang 2 theta 5-35° (Srinivas Basavoju, dan Bostrom, Sitaram P, 2012: 1, 562).

#### **e. Spektrofotometri UV-Vis**

Pengukuran panjang gelombang maksimum untuk sampel kokristal, aspirin, nikotinamida dengan menggunakan spektro UV-Vis, pada konsentrasi masing-masing sampel sebanyak 100 bpj.

### **E. Validasi dan Reliabilitas Instrumen**

Validitas dijaga dengan menggunakan instrument yang tervalidasi sebelumnya, menggunakan kondisi yang telah disesuaikan dengan masing-masing metode penentuan pada instrument tersebut, menggunakan aspirin murni sebagai pembanding terhadap kokristal.

Reliabilitas data dijaga dengan replikasi tiga kali pada tiap uji, pada setiap instrument yang berbeda.

**F. Teknik Pengolahan dan Analisis Data**

Pengolahan data digunakan dengan membandingkan termogram, difraktogram, spektrum, grafik, bentuk fisik dari aspirin dan nikotinamida tunggal dengan kokristal yang dihasilkan. Penentuan kesimpulan berdasarkan analisis SPSS 15.0 metode RAK (Rancangan Acak Kelompok) untuk membandingkan hasil dari laju disolusi aspirin dengan kokristal aspirin-nikotinamida ( 1 : 2 ).

## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### A. Hasil Penelitian

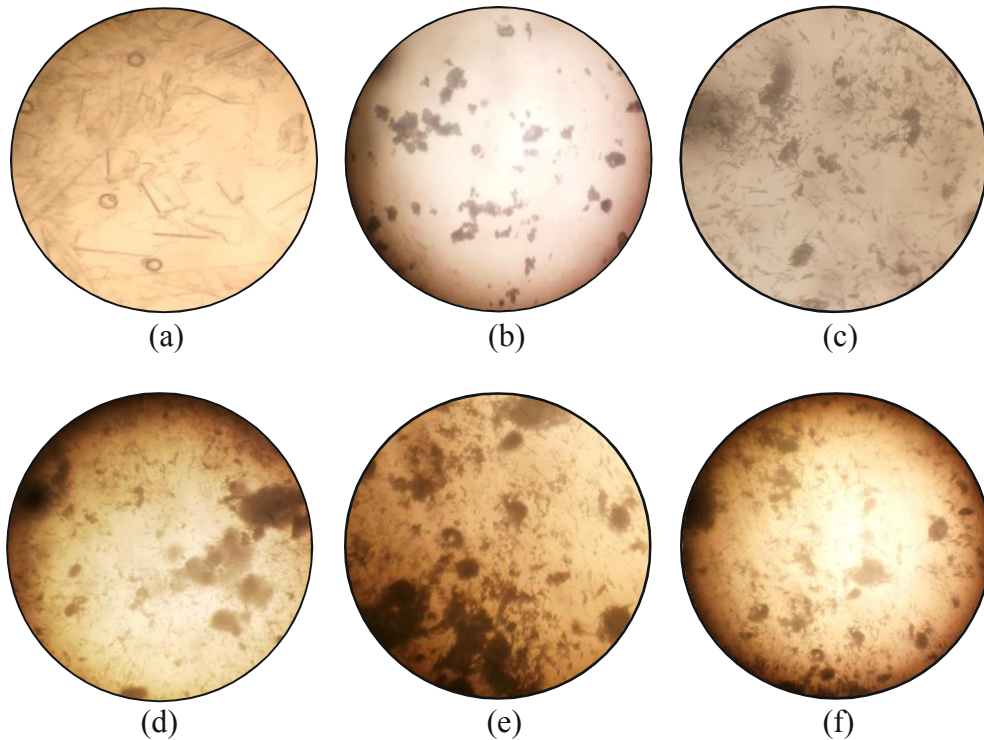
##### 1. Hasil Uji Screening Kokristal

###### a. Kecepatan Pelarutan dalam Beberapa Perbandingan

Tabel 4. Hasil Uji Screening Kecepatan Pelarutan

Perbandingan Aspirin-Nikotinamida	Absorbansi	Waktu (menit)	Konsentrasi (bpj)	Jumlah yg ditimbang setara 10 mg aspirin (mg)	Jumlah Aspirin Terlarut dlm 100 ml (mg)
1 ; 0	0.076	15	3.351421189	10	0.335142119
	0.078				
	0.076				
Rerata	0.076666667				
1 ; 1	0.105	15	4.514211886	20	0.451421189
	0.106				
	0.109				
Rerata	0.106666667				
1 ; 2	0.769	15	30.17312661	30	3.017312661
	0.768				
	0.769				
Rerata	0.768666667				
1 ; 3	0.628	15	24.77260982	40	2.477260982
	0.629				
	0.631				
Rerata	0.629333333				
2 ; 1	0.142	15	5.92248062	15	0.592248062
	0.148				
	0.139				
Rerata	0.143				

b. Pengamatan Mikroskopik

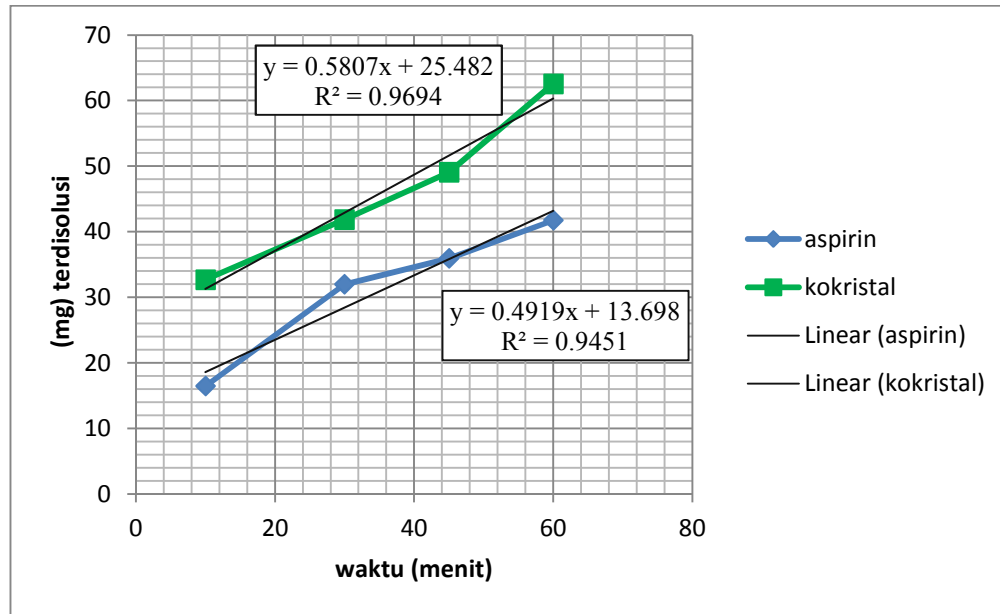


Gambar 9. Pengamatan Menggunakan Mikroskop Optik Pembesaran 40-100x;  
a)Aspirin; b)Nikotinamida; c)Kokristal Aspirin-Nikotinamida (1:1);  
d)Kokristal (1:2); e)Kokristal (1:3); f)Kokristal (2:1)

2. Uji Disolusi *In Vitro* Kokristal ( 1 : 2 )

Tabel 5. Hasil Uji Disolusi Aspirin dan Kokristal

t (menit)	Aspirin Terdisolusi (mg)		Linearitas Disolusi ( $\text{mg}/\text{menit}$ )		Kesimpulan Statistik
	Aspirin	Kokristal	Aspirin	Kokristal	
10	16.4697	32.6906	0.4919 $r^2=0.9451$	0.5807 $r^2=0.9694$	sangat signifikan $F_{\text{hitung}}=28.636 >$ $F_{\text{tabel}}= 4$ dan $\alpha=0.010$
30	31.9798	41.8490			
45	35.9360	49.0456			
60	41.7272	62.5414			



Gambar 10. Profil Disolusi Aspirin dan Kokristal Aspirin-Nikotinamida (1:2)

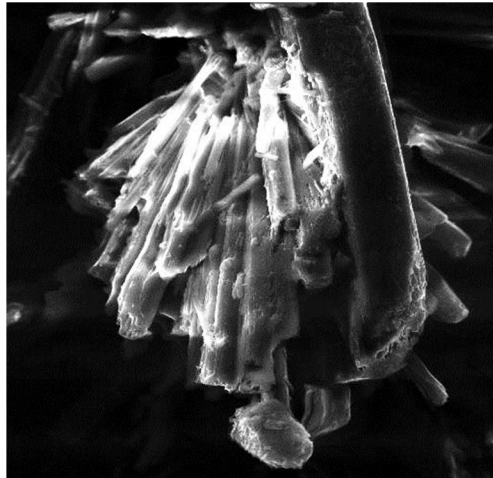
### 3. Karakterisasi Kokristal AspirinNikotinamida ( 1 : 2 )

#### a. Uji Organoleptis

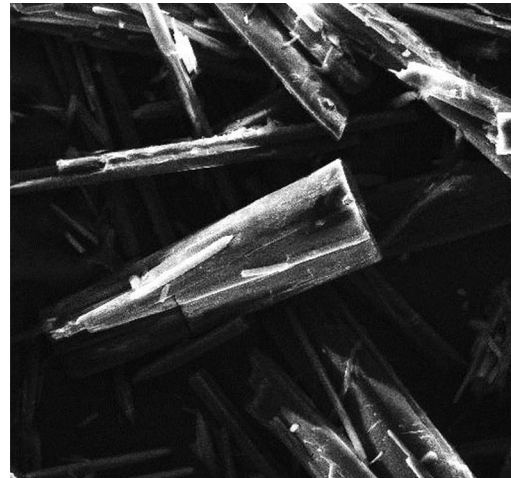
Tabel 6. Pengamatan Makroskopik

Karakterisasi Pengamatan	Bahan		
	Aspirin	Nikotinamida	Kokristal
Warna	Tidak berwarna	Putih	Putih
Bau	Asam	Tidak berbau	Asam,tengik
Bentuk	Kristal	Serbuk hablur	Serbuk kristal
$\lambda_{max}$	302 nm	286 nm	302 nm

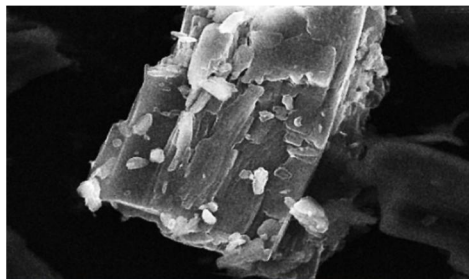
b. Hasil Pemeriksaan dengan *Scanning Electron Microscope* (SEM) Kokristal



(1)



(2)



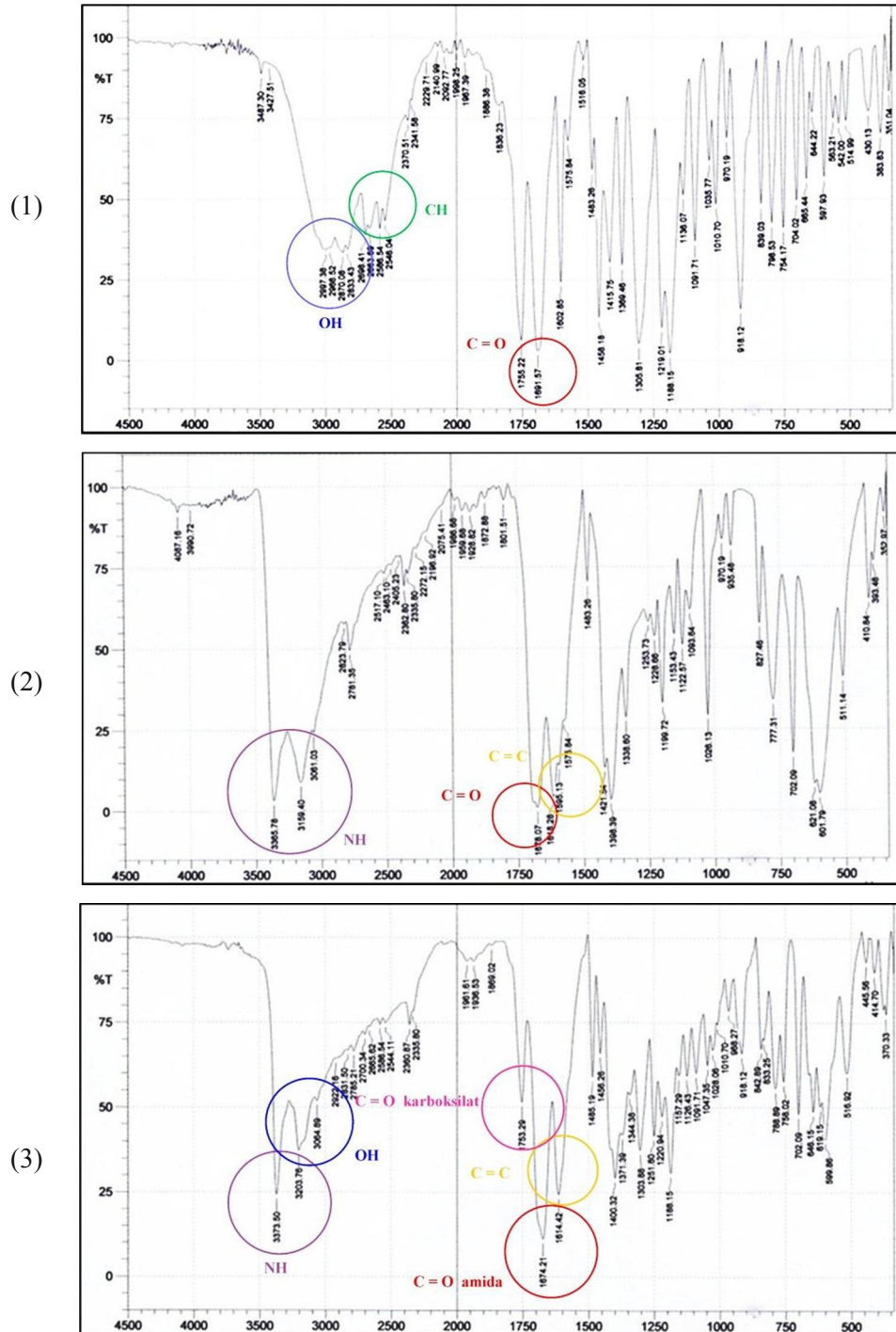
(3)



(4)

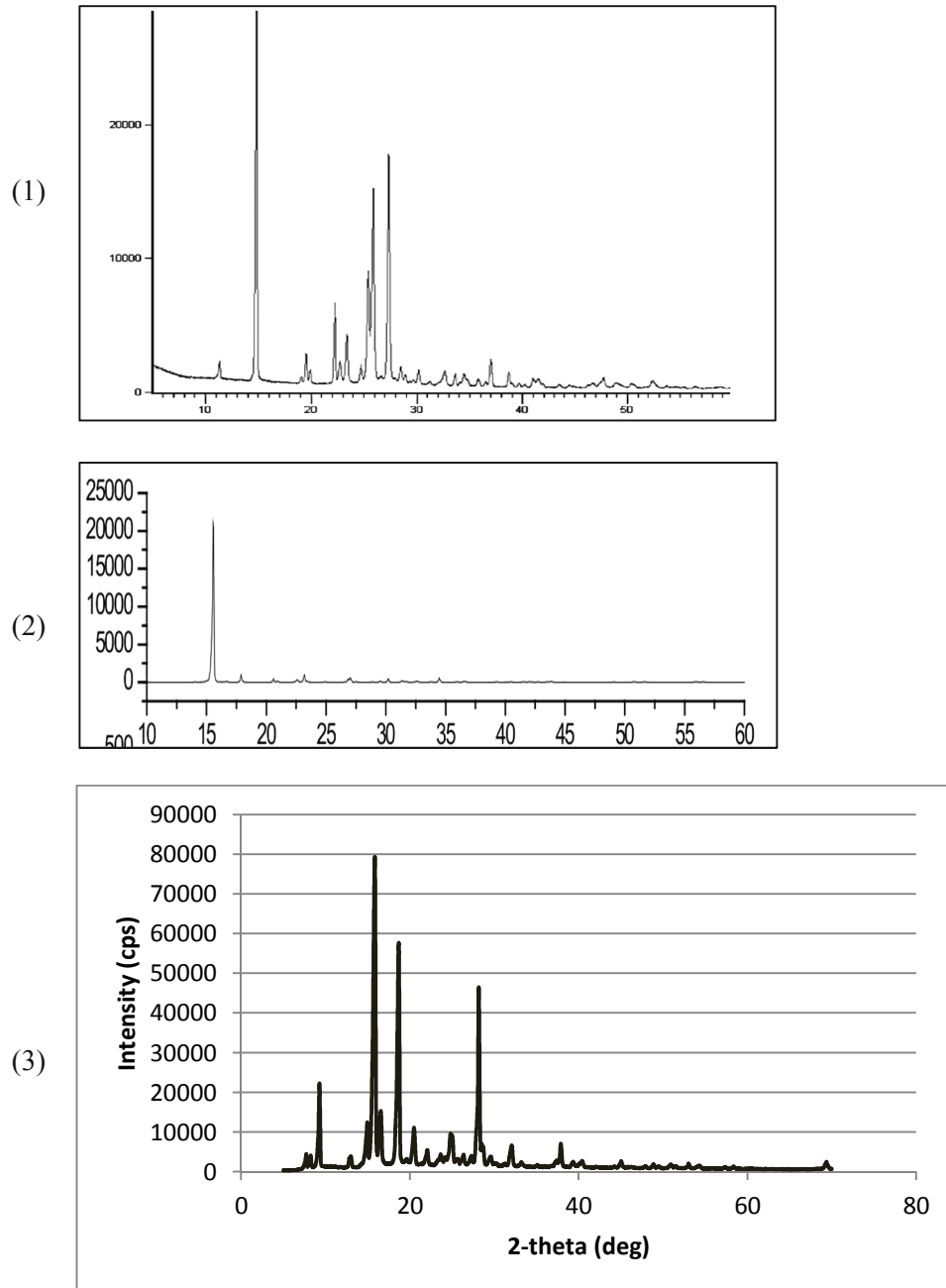
Gambar 11. Karakterisasi Kokristal Menggunakan EDS-SEM (1)Kokristal berukuran  $20\mu\text{m}$ ; (2)Kokristal berukuran  $50\mu\text{m}$ ; (3)Aspirin (MicrovisionLabs.Inc); (4)Nikotinamida (GalloImage.24/09/2008).

## c. Hasil Pemeriksaan dengan FT-IR



Gambar 12. Spektra FT-IR dari (a)Aspirin; (b)Nikotinamida; (c)Kokristal Aspirin-Nikotinamida (1:2)

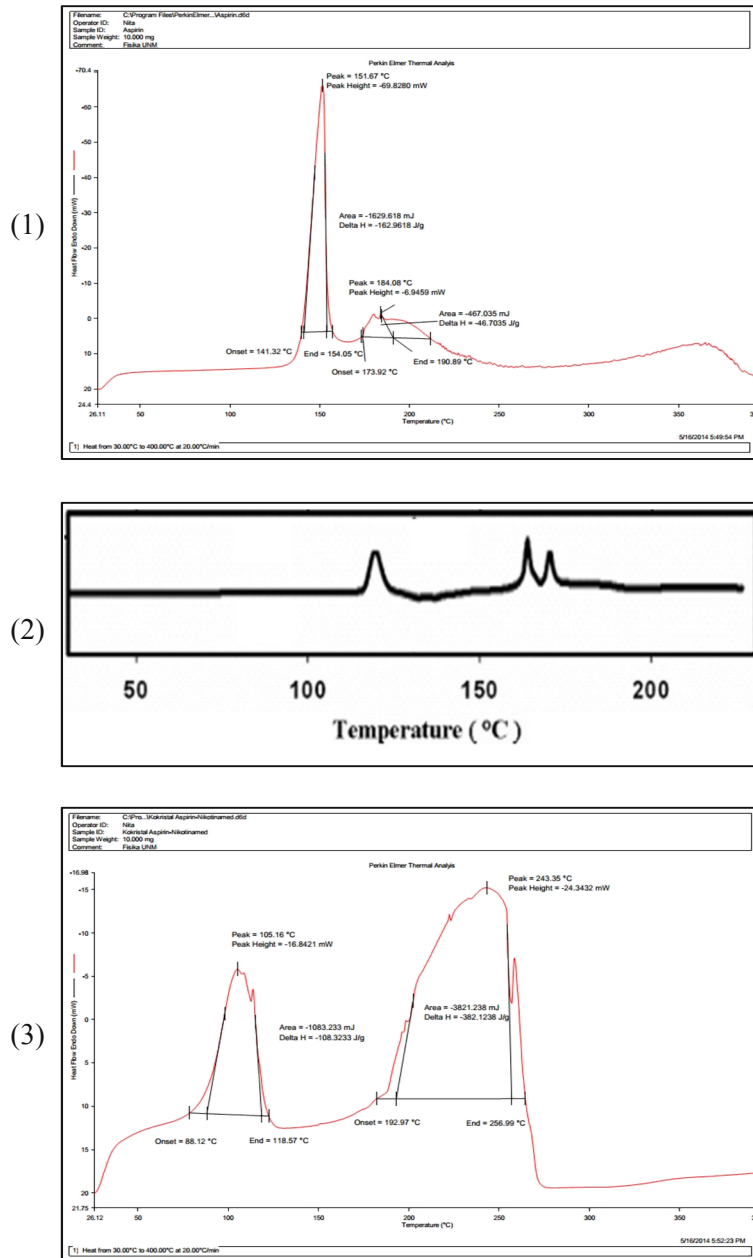
d. Hasil Pemeriksaan dengan *X-Ray Diffractometry*



Gambar 13. Difraktogram X-Ray Difraksi (1) Nikotinamida (*Tomislav Friščić and William Jones. 2007: 2*); (2) Aspirin (*Semalty, Singh, Rawat. 2010: 946*); (3) kokristal aspirin-nikotinamida (1:2).



e. Hasil Pemeriksaan dengan *Differential Scanning Calorimetry*



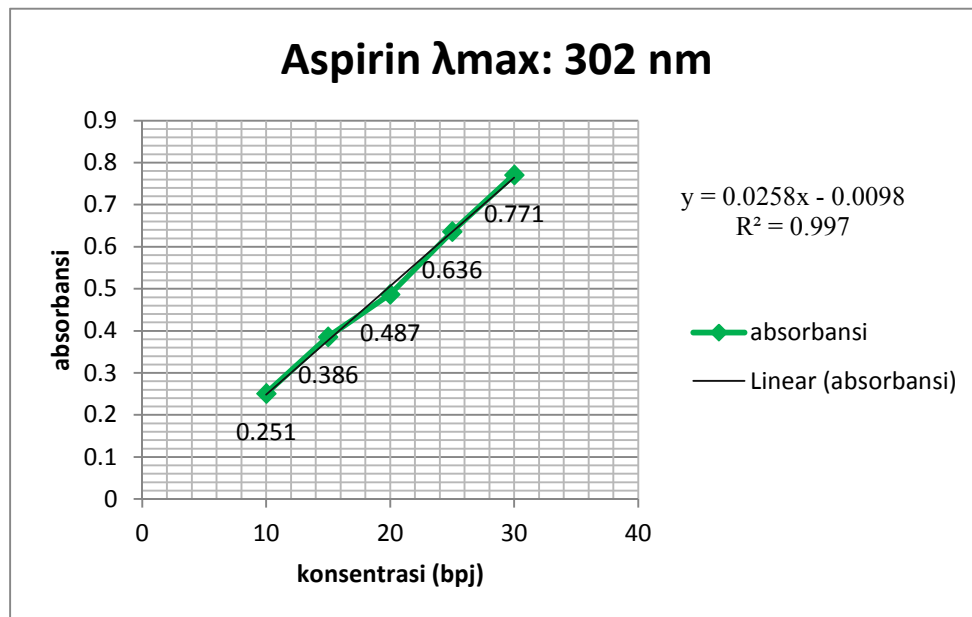
Gambar 14. Termogram dari DSC: (1)Aspirin; (2)Nikotinamida (Zaini, 2011: 210); (3)Kokristal Aspirin-Nikotinamida (1:2).

#### 4. Hasil Absorban dan Kurva Baku Aspirin

##### a. Kurva Baku Aspirin pada Cairan Lambung Buatan Tanpa Pepsin pH 1.2

Tabel 7. Nilai Absorban dan Konsentrasi Aspirin dalam Cairan Lambung Buatan Tanpa Pepsin pH 1,2 dan pelarut NaOH

Konsentrasi (bpj)	Absorbansi
10	0,251
15	0,386
20	0,487
25	0,636
30	0,771



Gambar 15. Kurva Baku Aspirin dalam Cairan Lambung Buatan Tanpa Pepsin pH 1,2 pengenceran menggunakan NaOH pH 10,0.

## B. Pembahasan

Kokristal dapat didefinisikan sebagai suatu kompleks kristalin yang terdiri dari dua konstituen atau lebih molekul netral yang saling berikatan dalam kisi-kisi kristal melalui interaksi nonkovalen, terutama ikatan hidrogen. Pembentukan kokristal meliputi pencampuran suatu bahan aktif (API) dengan bahan pembentuk kokristal (*coformer*) dalam kisi-kisi kristal. Hasil penggabungan ini akan mempertahankan sifat intrinsik dari zat aktif utama (Mirza, et al, 2008).

Sebelum membuat kokristal, perlu diperhatikan adanya interaksi antarmolekul antara API dan koformer untuk memprediksi ada tidaknya kokristal. Banyak keuntungan yang dapat diperoleh dengan mengetahui komponen molekul yang dapat membentuk kokristal dengan suatu bahan aktif farmasi. Bidang teknik kristal difokuskan pada pemahaman mengenai interaksi intermolekul dan konektivitas yang mengarah pada konstruksi supermolekul. Dengan mempelajari pola ikatan hidrogen dalam zat padat kristalin, diperoleh pengetahuan berharga untuk mengidentifikasi ikatan hidrogen preferensi dan *synthon* (unit struktural dalam molekul yang memungkinkan untuk perlakuan sintesis) yang mengarahkan kepada formasi kokristal. Frekuensi ikatan hidrogen dan interaksi lain dalam kisi-kisi kristal dapat dipelajari menggunakan *Cambridge Structural Database* (CSD) dengan mencari molekul spesifik, gugus fungsional, dan *sinthon* (Rodríguez-Hornedo N, Nehm, 2007: 615).

Berdasarkan representasi gambar interaksi antara aspirin-nikotinamida ditemukan adanya dua ikatan hidrogen yang potensial terbentuk antara aspirin dan

nikotinamida. Hal ini kemudian dijadikan dasar untuk melakukan sintesis atau pembentukan senyawa kokristal dari Aspirin sebagai bahan aktif obat dan nikotinamida sebagai koformer.

Aspirin memiliki gugus karboksilat (COOH) sebagai donor ikatan hidrogen, gugus C=O dan CH sebagai akseptor ikatan hidrogen. Sedangkan nikotinamida memiliki gugus NH sebagai donor dan gugus C=O sebagai akseptor ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen (NH----O) terbentuk dari interaksi antara gugus NH primer dari nikotinamida dengan gugus CO dari aspirin, ikatan hidrogen ini dapat terbentuk dua kali pada gugus C=O dari aspirin yang akan berikatan dengan NH dari nikotinamida, gugus CH dari aspirin dengan gugus C=O dari nikotinamida (CO---H) dan antara gugus OH aspirin dan CO dari nikotinamida dengan gugus C=O, adapun kemungkinan lainnya yaitu terbentuk ikatan hidrogen antara gugus karboksilat dan cincin piridin dari nikotinamida, dimana =N akan berikatan dengan OH dari aspirin dan C=O dari aspirin akan berikatan dengan H dari nikotinamida (Vishweshar, Weyna, Shattock, 2009: 1106-1123). Berdasarkan uraian gambar dapat terbentuk 4 ikatan hidrogen yang potensial, dengan perbandingan 1 aspirin : 2 nikotinamida dengan 2 formasi ikatan yang berbeda. Ikatan hidrogen yang dibentuk berupa heterosynthon antara gugus amida-karboksilat dan gugus karboksilat-piridin.

Berdasarkan penelitian sebelumnya (Triani, 2012), pembentukan kokristal dengan menggunakan metode *solvent drop grinding* dan penguapan pelarut membuktikan bahwa terjadi perbaikan kelarutan yang lebih baik dari senyawa obat tunggal dengan menggunakan metode *solvent drop grinding*. Pada penelitian kali ini,

dilakukan pembentukan kokristal aspirin-nikotinamida menggunakan metode *solvent drop grinding*. Pembentukan kokristal dapat dilakukan dengan cara manual menggunakan mortar, dengan cara mekanik menggunakan suatu *grinding mill*. Kokristalisasi dari bahan padat berdasarkan pada mekanisme aktivasi bahan melalui proses penggilingan atau penggerusan dengan penambahan sejumlah kecil pelarut dalam proses pencampurannya, dengan penambahan sedikit pelarut dapat meningkatkan pembentukan kokristal (Rodriguez, Nehm, and Jayasankar, 2007: 616).

Pada penelitian ini dilakukan pembentukan kokristal aspirin dan nikotinamida dengan perbandingan mol 1:1; 1:2; 1:3; 1:0; 2:1. Perbandingan 1 : 0 dimaksudkan untuk mengetahui adanya pengaruh proses pembentukan kokristal terhadap laju pelarutan tanpa adanya koformer yaitu tanpa adanya nikotinamida. Pada uji pendahuluan digunakan 5 perbandingan dalam pembuatan kokristal untuk mendapatkan kokristal yang memiliki kecepatan pelarutan terbaik, sehingga diperoleh perbandingan 1 : 2 kokristal aspirin-nikotinamida.

Uji disolusi secara invitro pada aspirin standar serta hasil kokristalisasi aspirin-nikotinamida dari perbandingan ( 1 : 2 ) diukur dari jumlah zat aktif yang terlarut dalam satuan waktu 10, 30, 45, 60 menit. Media disolusi yang digunakan adalah cairan lambung buatan tanpa pepsin yang dibuat dengan cara 2,0 gram natrium klorida dilarutkan dalam 7,0 ml asam klorida pekat dan dicukupkan volume dengan air suling hingga 1000,0 ml. Larutan nya mempunyai pH 1,2 (Dirjen POM, 1979: 664). Sebanyak 900 ml digunakan pada alat disolusi, pada suhu yang relatif konstan  $\pm 37,5^{\circ}\text{C}$ . Sampel terlarut yang sudah diambil kemudian diukur  $\lambda_{\text{max}}$  pada

spektrofotometri UV-Vis yang menghasilkan  $\lambda_{\text{max}}$  kokristal yaitu 302 nm,  $\lambda_{\text{max}}$  nikotinamida yaitu 286 nm, dimana perbedaan rentang panjang gelombang maksimum yang dihasilkan berbeda yaitu kokristal dan nikotinamida pada panjang gelombang 302 nm dan 286 nm, hal ini menunjukkan bahwa kokristal dengan panjang gelombang 302 nm benar-benar mengandung aspirin dengan panjang gelombang yang sama 302 nm. Hal ini dapat terjadi karena dilakukan penambahan NaOH pH 10.0 dalam pengukuran nilai absorbansi agar aspirin dan nikotinamida dapat mengion dalam suasana basa. Tujuan dilakukan pengujian ini yaitu untuk mengetahui berapa banyak aspirin baik standar maupun yang terkandung pada kokristal, yang terlarut pada suatu kondisi dan waktu tertentu.

Berdasarkan hasil uji disolusi kokristal dan aspirin (Gambar 10) laju disolusi kokristal aspirin-nikotinamida cenderung lebih linear ( $r^2=0.9694$ ) dibandingkan aspirin tunggal ( $r^2=0.9451$ ) menandakan terjadinya peningkatan laju disolusi tiap satuan waktu secara linear, dengan kecepatan disolusi kokristal  $0.5807 \text{ mg menit}^{-1}$  sedangkan aspirin  $0.4919 \text{ mg menit}^{-1}$ .

Peningkatan laju disolusi hanya merupakan salah satu dari tujuan pembentukan kokristal namun dibutuhkan karakterisasi lebih lanjut terhadap karakteristik kokristal. Hasil pengeringan pada suhu kamar diperoleh berupa serbuk berwarna putih yang kemudian diamati menggunakan mikroskop optik, berupa serbuk kristal yang berukuran kecil namun tidak dapat dilihat dengan jelas permukaan kristal yang terbentuk sehingga dilakukan karakterisasi lebih lanjut menggunakan SEM (*Scanning Electron Microscopy*). Hasil pemeriksaan dari aspirin, nikotinamida

dan kokristal menggunakan SEM terlihat pada (Gambar.11), gambar (1) dan (2) yang merupakan hasil kokristalisasi menunjukkan bahwa hasil penggilingan kedua bahan kokristal menyebabkan terjadinya reduksi partikel dari aspirin maupun nikotinamida. Reduksi ukuran partikel ini terjadi akibat rusaknya kisi kristal dan terbentuknya fase amorf sebagai hasil dari tekanan yang diberikan. Fase amorf inilah yang kemudian akan menghasilkan kokristal, dan kokristal tidak hanya terbentuk selama proses pembuatan, tetapi juga selama penyimpanan dan pengeringan. Hal ini mengindikasikan terjadinya interaksi fisika antara aspirin dan nikotinamida serta mengakibatkan terbentuknya fase kristalin baru yang lazim disebut fase kokristal (Amelinchx, et al, 1997: 70).

Verifikasi terbentuknya kokristal pada padatan antara kedua komponen kokristal aspirin dan nikotinamida, maka dilakukan analisis difraksi sinar-X. Difraktogram sinar-X hasil interaksi kedua komponen dari kokristal 1:2 dibandingkan dengan difraktogram tunggal keduanya. Uji ini dilakukan untuk mengidentifikasi suatu bentuk kristal, dengan membandingkan letak dan intensitas garis pada difraktogram terhadap garis pada foto sampel yang telah diketahui (Qiao, et.al, 2011: 11). Difraksi sinar-X merupakan metode yang handal untuk karakterisasi interaksi padatan antara dua komponen padat (*solid state interaction*), apakah terbentuk fase kristalin baru atau tidak. Jika terbentuk fase kristalin baru dari hasil interaksi antara kedua komponennya, maka akan teramati secara nyata dari difraktogram sinar-X yang berbeda antara komponen tunggal dan komponen campurannya (Trask and Jones, 2005: 69).

Pola difraksi kokristal aspirin-nikotinamida menunjukkan beberapa puncak yang khas yang dapat dilihat pada gambar 13. Pola difraksi dari nikotinamida Gambar 13.(1) menunjukkan interferensi  $2\theta$  pada puncak 14, 28000; 22, 4500; 26, 15000; 27, 18000. Sementara pola difraksi dari aspirin Gambar 13.(2) menunjukkan interferensi pada  $2\theta$  15, 22000. Pola difraksi kokristal aspirin-nikotinamida Gambar 13.(3) menunjukkan puncak interferensi  $2\theta$  pada 9,13250; 15,51981; 18,36590; 28,33129.

Difraktogram yang dihasilkan menunjukkan terbentuknya kokristal aspirin-nikotinamida hasil kokristalisasi dengan metode solvent drop grinding, karena ditemukan puncak baru atau perubahan pola difraktogram antara standar aspirin, nikotinamida dan kokristal pencampuran keduanya. Seperti halnya dikemukakan Erizal Zaini, et.al, 2011 pada fase padatan trimetoprim dan nikotinamida menunjukkan derajat kristalinitas yang tinggi dikarakterisasi oleh puncak-puncak interferensi khas kokristal pada pola difraksi sinar-X. Difraktogram sinar-X padatan hasil interaksi antara trimethoprim dan nikotinamida berbeda dari kedua komponen tunggal hal ini mengidentifikasikan terbentuknya fase kristalin yang baru (Erizal Zaini, et.al, 2011: 210-211)

Analisis termal DSC merupakan instrumen analitik yang sangat bermanfaat dalam karakterisasi interaksi dalam keadaan padat (*solid state interaction*) antara dua atau lebih material obat. Analisis termal DSC digunakan untuk mengevaluasi perubahan sifat termodinamika yang terjadi saat materi diberikan energi panas, berupa peristiwa rekristalisasi, peleburan, desolvasi, dan transformasi fase padat,



yang ditunjukkan puncak endotermik atau eksotermik pada termogram DSC (Erizal Zaini, et.al, 2011: 209).

Dengan alat ini didapat rekaman perubahan entalpi dan suhu lebur suatu kristal. Hasil analisis termal menggunakan DSC yang dilakukan mulai dari temperatur 26-400°C dengan laju pemanasan 20°C/menit. Menurut hasil termogram yang diperoleh, titik lebur dari aspirin 151°C dan nikotinamida 120°C sedangkan hasil kokristalisasi memiliki 2 puncak endotermik yaitu 105°C dan 243°C.

Termogram DSC aspirin dan nikotinamida menunjukkan satu puncak endotermik yang merupakan peristiwa peleburan padatan masing-masing komponen titik lebur aspirin 151°C;  $\Delta H = -162.9618 \text{ J/g}$  dan nikotinamida 120°C. Serbuk hasil kokristalisasi aspirin-nikotinamida menunjukkan perilaku termal yang berbeda dari kedua komponen pembentuknya, ada dua puncak endotermik yaitu 105°C;  $\Delta H = -108.3233 \text{ J/g}$  dan 243°C;  $\Delta H = -382.1238 \text{ J/g}$  sesuai pada (Gambar.14), adanya dua puncak yang muncul diakibatkan karena adanya campuran aspirin dan nikotinamida yang memiliki titik lebur yang berbeda. Selama proses peleburan dibutuhkan energi tambahan untuk meleburkan suatu padatan kristal, sehingga menyebabkan peningkatan panas peleburan ini ditandai dengan adanya transisi endotermik pada termogram DSC, dimana semakin kristalin suatu padatan maka semakin besar energi yang dibutuhkan untuk meleburkan padatan tersebut (Alatas dkk, 2011: 46), pernyataan ini sesuai dengan aspirin yang memiliki struktur semakin kristalin dibandingkan kokristal aspirin-nikotinamida. Menurut Zaini, et.al, 2011: hal ini mengindikasikan penurunan titik lebur sistem biner hasil kokristalisasi, yang diduga

terbentuknya campuran eutektik antara kedua komponen. Pembentukan eutektikal sejumlah materi obat dengan nikotinamida juga telah dilaporkan, antara lain dengan flurbiprofen dan ibuprofen (Hornedo NR, et.al, 2006: 362-367 dan Varma MM, Pandi JK, 2005: 417-423). Pada campuran eutektik, kedua komponen dapat bercampur sempurna dalam berbagai komposisi pada kondisi isotrop (leburan), namun eksistensi masing-masingnya akan diperoleh kembali dalam kondisi anisotrop (kristalin). Dengan demikian, baik nikotinamida maupun aspirin akan diperoleh kembali jika kedua komponen diko-kristalisasi kembali.

Intensitas relatif dari puncak difraktogram tidak menjadi batasan dari pola difraksi sinar X karena intensitas puncak dapat bervariasi dari masing-masing sampel, terutama dalam hal kemurnian kristalin. Difraksi sinar X belum mampu memberikan informasi mengenai posisi ikatan hidrogen yang sebenarnya. Untuk mengetahui posisi ikatan hidrogen yang sebenarnya, perlu dilakukan teknik yang lain seperti spektroskopi infra merah dan NMR (Haeria, 2011: 70).

Spektroskopi infra merah merupakan instrument yang sangat membantu dalam mendeteksi adanya pembentukan kokristal. Spektroskopi infra merah dapat memberikan informasi adanya interaksi pembentukan ikatan hidrogen dari gugus-gugus donor dan akseptor ikatan hidrogen antara dua senyawa yang dikokristalkan. Hal ini dapat ditunjukkan dengan membandingkan puncak spektrum gugus donor dan akseptor ikatan hidrogen dari senyawa murni dengan puncak spektrum setelah terbentuk kokristal.

Pembuatan kokristal antara aspirin dan nikotinamida menyebabkan terjadinya kompleksasi antara keduanya. Interaksi kedua zat tersebut dihubungkan oleh adanya ikatan hidrogen.

Hasil pemeriksaan FT-IR dari Gambar.12 (1) Menunjukkan adanya *peak stretch* OH dari asam karboksilat pada kisaran 3400-2400 yang merupakan peak yang menandakan adanya gugus OH pada aspirin, selanjutnya pada peak 1755-1691 menandakan adanya gugus C=O; pada Gambar.12 (2) Merupakan hasil pemeriksaan FT-IR dari nikotinamida, dimana nikotinamida memiliki peak yang spesifik yaitu pada kisaran 3500-3100 yang merupakan NH *stretch*, selanjutnya pada peak 1678 menandakan adanya C=O dari amida. Adapun hasil dari kedua gambar diatas menunjukkan adanya C=C pada peak kisaran 1600-1475 yaitu adanya gugus aromatik dari masing-masing senyawa. Berdasarkan hasil spektrum serapan inframerah kokristal pada Gambar.12 (3), terlihat adanya suatu interaksi berupa ikatan hidrogen antara aspirin dengan nikotinamida, terlihat pada kokristal menunjukan adanya peak OH 3064 , serta pergeseran pita absorpsi C=O ke frekuensi yang lebih rendah dari aspirin standar, yaitu bergeser dari bilangan gelombang 1755.22 dan 1691.57  $\text{cm}^{-1}$  menjadi 1753.29 dan 1674.21  $\text{cm}^{-1}$ , hal tersebut menandakan bahwa ikatan hidrogen yang diharapkan, antara aspirin dan nikotinamida telah terbentuk. Gugus C=O dari amida yang bergeser menyebabkan energi ikatan C dengan O menurun dan berefek pada turunnya intensitas pada bilangan gelombang tersebut. Terjadinya pergeseran bilangan gelombang kearah frekuensi yang lebih kecil, dimungkinkan karena C=O yang berikatan pada dua gugus NH dari nikotinamida membutuhkan energi vibrasi

yang besar tetapi harus mengikat dua NH ataupun cincin piridin sehingga terjadilah pergeseran bilangan gelombang C=O berada diantara nikotinamida dan aspirin.

Adapun faktor lain dari hal yang diatas, yaitu terjadinya pergeseran peak yang meningkat pada kokristal peak NH *stretch* 3373.50 dari peak 3365.78 pada NH *stretch* nikotinamida. Hal yang sama terjadi pada peak OH *stretch* dari aspirin yaitu 2997.38 menjadi 3203.76 pada kokristal. Terjadinya pergeseran bilangan gelombang kearah frekuensi yang lebih besar, dimungkinkan karena masing-masing dari gugus OH dan NH saling mengikat C=O yang berikatan pada OH dari aspirin dan C=O yang berikatan pada NH dari nikotinamida yang mengakibatkan meningkatnya intensitas puncak dari NH dan OH tetapi menurunnya intensitas puncak dari C=O.

Berdasarkan uji keseluruhan dapat disimpulkan telah terjadi pembentukan kokristal aspirin-nikotinamida yang mampu menaikkan laju disolusi dari aspirin tunggal sesuai dari hasil karakterisasi/analisis keseluruhan data spektrum inframerah dari kokristal, dapat dipastikan terbentuknya ikatan hidrogen antara kedua senyawa aspirin-nikotinamida dan dapat dikatakan terbentuk fase kokristal sesuai dengan perbandingan mol yaitu 1:2, dimana 1 aspirin dapat mengikat 2 nikotinamida berdasarkan interaksi antara gugus karboksilat pada aspirin dengan amida dan piridin pada nikotinamida. Hal ini juga didukung dengan data difraksi sinar-X yang menunjukkan bahwa pencampuran dari aspirin-nikotinamida menghasilkan puncak yang khas fase kokristal dan berdasarkan uji termal dengan DSC diduga terbentuknya campuran eutektik antara kedua komponen dimana campuran ini dapat bercampur sempurna dengan proses kokristalisasi.

## BAB V

### PENUTUP

#### A. Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Pembentukan kokristal aspirin dengan koformer nikotinamida melalui metode *solvent drop grinding* menunjukkan peningkatan laju disolusi yang sangat signifikan dibandingkan aspirin standar .
2. Profil hasil karakterisasi kokristal aspirin nikotinamida menggunakan instrument DSC, XRD, FT-IR dan SEM; menghasilkan berbagai karakteristik yang khas, yang menandakan terbentuknya kokristal antara kedua komponen yaitu aspirin dan nikotinamida dengan adanya interaksi ikatan hidrogen secara *heterosynthon*.
3. Islam menganjurkan menggunakan akal dan pikiran yang baik dan benar sehingga dapat menghasilkan suatu metode yang baru dalam hal perbaikan kelarutan obat.

#### B. Saran

Dari kesimpulan yang diperoleh, maka disarankan agar :

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai variasi metode atau koformer yang lain sehingga dapat membantu peningkatan kelarutan dari aspirin.
2. Perlunya pengkajian lebih lanjut mengenai penerapan kimia komputasi dalam merancang suatu struktur kokristal.
3. Bahan-bahan yang digunakan agar mendapat sertifikasi halal dari MUI.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aakeroy, CB, Fasulo ME, Desper J. *Co-Crystal or Salt: Does it Really Matter?* Mol. Pharm, 2007: h.317.
- Aakeroy, CB, Salmon DJ. *Building Co-Crystal with Molecular Sense and Supramolecular Sensibility*. Cryst, 2005: h.423.
- Ahnan, Maftuh. *Berfikir*, Imam Alghazali, 2013: h.27, 32.
- Alfat, Masan, dkk. *Aqidah Akhlak*, Semarang: PT Kaya Toha Putra, 1997: h.17-19.
- Alatas, Fikri et al. *Cocrystal Formation between Didanosine and Two Aromatic Acids Vol 5, Suppl 3*, 2013: h.275, 276.
- Almarsson M, Zaworotko MJ. *Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Cocrystals Represent A New Path To Improved Medicines Commun*, 2004: h.11-13.
- Amalia, Dwi. *Studi Pelarutan Kokristal Ketoprofen Menggunakan Asam Tartrat sebagai Koformer*. UIN Alauddin Makassar, 2013: h.1.
- Amelinchx, S, Van Dyck, D, Van Landuyt, J, Van Tendeloo, G, 1997, *Electron Microscopy: Principles and Fundamentals*, A Wiley Company.
- Ansel, C., Howard. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. UI Press: Jakarta. 1989: h.89.
- Atkinson, Joshua. *Fundamental and Application of Co-Crystal Methodologies*. Iowa University, 2011: h.3.
- Billmayer, Fred A. *Textbook of Polymer Science 3<sup>rd</sup> edition*. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1984: h.489.
- Brittain H, editor. *Polymorphism in Pharmaceutical Solid. Vol. 95*. New York: Marcel Dekker, 1999.
- BS, Sekhon. *Drug-Drug Co-Crystal*. Journal of Pharmaceutical Sciences Vol.20. 2012: h.99.
- BS, Sekhon. *Pharmaceutical Co-crystal-a review*. Institute of Pharmacy: India. Ars Pharm Vol. 50, 2009: h.100,103.

- Byrn S.R., Pfeiffer RR. And Stowell JG. *Solid-State Chemistry of Drugs 2<sup>nd</sup> ed.* SSCI, West Lafayette, IN, 1999: h.90.
- Departemen Kesehatan RI. *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta: Direktorat Jendral POM, 1979: h.XXXI.
- Departemen Kesehatan RI. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Direktorat Jendral POM: Jakarta, 1995: h.1058, 1084.
- Departemen Agama RI. *Al-Qur'an dan Tafsirnya, jilid 1-10*. Jakarta: Lembaga Percetakan Al-Qur'an Departemen Agama, 2009: h.708, 95, 368, 534, 22, 320.
- Desale, Pritam K. *A Novel Method: Co-crystallisation*. Medway School of Science, University of Greenwich, Medway Campus, Chatham Maritime: Kent UK, 2013.
- Dhumal, Ravindra., Kelly A.L., York Peter, Coates P.D., Paradkar, Anant. *Crystallization and Simultaneous Agglomeration Using Hot Melt Extrusion*. Journal Pharm Research 27, 2010: h.2725-2733.
- Dunitz, Jack D. *Crystal and Co-crystal: a second opinion* h.506. *CrystEngComm*, 2003: h.506.
- Fabian, Laszlo. Et al. Cocrystal of Fanamic Acid with Nicotinamide. *Crystal Growth & Design*, 2006: h. 3522-3527.
- Friscie T, Jones W. *Three Component Molecular Assambly Using Mechanochemical Grinding*. University of Cambridge, 2009: h.418.
- Granero GE, et al. *Rapid in Vivo Dissolution of Ketoprofen: Implication on the Biopharmaceutics Classification System*. Collage of Pharmacy University of Michigan: USA, 2006: h.1.
- Harmita. *Buku Ajar Analisis Fisikokimia*. Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia: Depok, 2006.
- Hornedo NR, Sarah JN, Kurt FS, Yomaira P, Christopher JF. Reaction crystallization of pharmaceutical molecular complexes. *Mol Pharm* 2006: 3(3): 362-367.

- Issa, Nizar. *Towards More Efficient Screening of Pharmaceutical Cocrystals*. University College London: London, 2011: h.46-47.
- Karki S, Frisic T, Fabian L. Improving Mechanical Properties of Crystalline Solid by Cocrystal Formation: New Compressible Form of Paracetamol. Cambridge University, 2009: h.3905-3909.
- Kerns EH, Di L, Carter GT. *In Vitro Solubility Assays in Drug Discovery*. Wyeth Research: NJ USA, 2008: h.56.
- Korthur, Reddy, Raghuram., Adepu Swetha, Naga Prithvi. *An Outline of Crystal Engineering of Pharmaceutical Co-Crystal and Applications: A Review*. International Journal of Pharmaceutical Research and Development. Vol. 4, 2012: h.3-5.
- Lachman, Leon, Herbert A. Lieberman, Joseph L. Kanig. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy 2<sup>nd</sup> edition*. Lea & Febiger: Philadelphia, 1970: h.31, 118.
- Martin, A, J. Swarbrick & A. Cammarata. *Physical Pharmacy 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> edition*. Lea & Febiger: Philadelphia, 1990: h. 846, 558-560.
- Martin, Alfred. *Farmasi Fisik edisi Ketiga*. Universitas Indonesia: Jakarta. 1993: h.845-846.
- Mirza, S., Inna Miroshnyk, Jirky Heinamaki, Jouko Yliruusi. *Cocrystal: an Emerging Approach for Enhancing Properties of Pharmaceutical Solid*. Vol 24, 2008: h.93-94.
- Mohamed S, Tocher DA, Price SL. *Computational Prediction Of Salt And Cocrystal Structures-Does A Proton Position Matter?* Int Journal Pharm, 2011: h.187.
- Mohammad AM, Alhalaweh A, Velaga SP. *Hansen Solubility Parameter as a Tool To Predict Cocrystal Formation*. Int J Pharm., 2011: h.407.
- Nugroho, Agung Endro. *Prinsip Aksi dan Nasib Obat dalam Tubuh*. Pustaka Pelajar: Yogyakarta, 2012: h. 82-88.
- Prasetyo, Y. 2011. Scanning Electron Microscope dan Optical Emission Spectroscopy. [http:// yudiprasetyo53.wordpress.com/2011/11/07/scanning-electron-microscope-sem-dan-optical-emission-spectroscopy-oes/](http://yudiprasetyo53.wordpress.com/2011/11/07/scanning-electron-microscope-sem-dan-optical-emission-spectroscopy-oes/) Tanggal akses 19 Maret 2012: h.1-5.



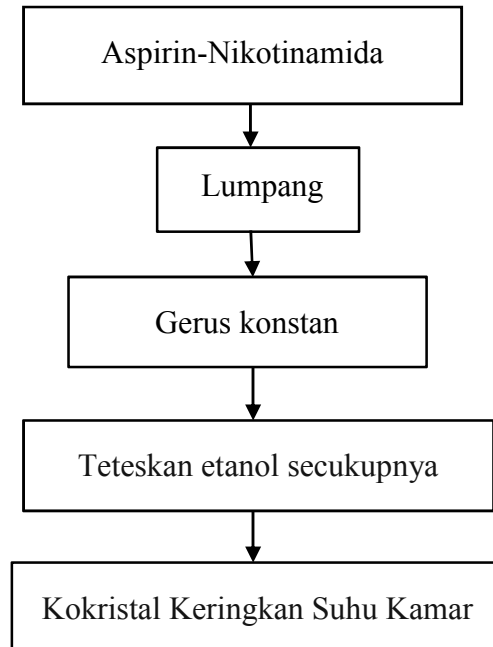
- Pritam K .Desale. *A Novel Method: Co-crystallization*. International Journal of Pharmaceutical Invention: UK, 2013: h.19,21-22.
- Qiao, Ning. Mingzong Li, Walkiria Schlindwein, Nazneen Malek, Angela Davies, Gray Trappit. *Pharmaceutical Cocystal: An Overview International of Pharmaceutics*, 2011: h.419.
- Sevukarajan M, Thanuja B, Riyaz Sodanapalli, and Rahul Nair. *Synthesis and Characterization of a Pharmaceutical Co-Crystal: Aceclofenac: Nicotinamide*. Pharm. Sci. & Res. Vol.3, 2011: h.99, 1288.
- Shargel, L. & Andrew BCYU. *Applied Biopharmaceutics and Pharmaceutics 3<sup>rd</sup> Edition*. Connecticut: Appleton & Lange, 2005: h.135-165.
- Shattock TR, Arora, KK, Vishweshwar P, Zaworotko MJ. *Hierarchy of Supramolecular Synthons: Persistent Carboxylic Acid-Pyridine Hydrogen Bonds in Cocystals That Also Contain a Hydroxyl Moiety*. Cryst Growth, 2008: h.45.
- Shihab, Quraish. Tafsir Al-Misbah. Jakarta: Lentera Hati. 2002: h. 435-440, 370-372
- Siswandono, Soekardjo. *Prinsip-prinsip Rancangan Obat*. Surabaya: Airlangga University Press, 1998: h.73, 10-11.
- Steed, Jonathan W, *The Role of Co-Crystals in Pharmaceutical Design, Trends in Pharmacological Sciences*. Durham University: United Kingdom, 2013: h.19.
- Swarbrick, James. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Third Edition Vol. 1*. PharmaceuTech : USA, 2007: h.171-172.
- Sweetman, C. Sean. *Martindale the Complete Drug Reference 36 edition*. Pharmaceutical Press: London, 2009: h.20-25, 1957.
- Tjay, Hoan dan Kirana Rahardja. *Obat-Obat Penting, Ed. VI*. Jakarta: Gramedia, 2008: h.617.
- Vishweshar, Weyna, Shattock, dan Zawarotko. *Synthesis and Structural Characterization of Cocystal and Pharmaceutical Cocystal: Mechanochemistry vs Slow Evaporation from Solution. Crystal Growth & Design, Vol.9, No.2*. 2009: h.232.
- Vishweshwar P, McMahon, Bis JA, Zaworotko MJ. *Pharmaceutical co-crystals*, Journal Pharm Sci, 2006: h.1106-1123, 95.

- Yadav A.V. et al. *Co-Crystals: A Novel Approach to Modify Physicochemical Properties of Active Pharmaceutical Ingredients*. Indian Journal Pharm Science, 2009: h.359.
- Yahya, Harun. *Bagaimana Seorang Muslim Berfikir*. Jakarta: Deep Thinking Robbani Press, 2001: h.10, 29.
- Yamashita H, Hirakura Y, Yuda M, Teramura T, Terada K. *Detection Of Cocrystal Binary Formation Based On Binary Phase Diagrams Using Thermal Analysis*. Pharm Resume, 2013.
- Zaini, Erizal. Auzal Halim, Sundani N Soewandhi, Dwi Setyawan. *Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Ko-Kristalisasi dengan Nikotinamida*. Jurnal Farmasi Indonesia Vol.5, 2011: h. 205,209,210.
- Zaworotko, Jonathan Steed. *The Role of Cocrystal in Pharmaceutical Design*, 2008: h.615.
- Varma MM, Pandi JK. Dissolution, solubility, XRD, and DSC studies on Flurbiprofen-Nicotinamide solid dispersion. Drug Dev Ind Pharm 2005: 31; 417-423.

## DAFTAR LAMPIRAN

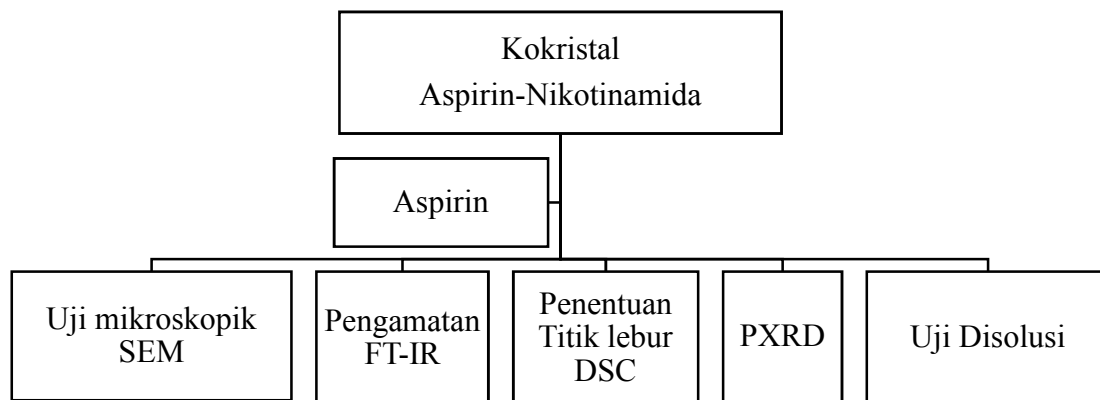
Lampiran	Halaman
1. Pembuatan Kokristal Aspirin-Nikotinamida.....	86
2. Uji Disolusi dan Karakterisasi Kokristal Aspirin-Nikotinamida .....	87
3. Perhitungan Mol Kokristal Aspirin-Nikotinamid .....	88
4. Analisis EDS-SEM .....	92
5. Hasil Analisis Puncak <i>X-Ray Diffractometry</i> .....	93
6. Bagan Pembuatan Kurva Baku Aspirin .....	95
7. Data Uji Disolusi.....	96
8. Contoh Perhitungan Uji Disolusi .....	98
9. Analisis Statistik Laju Disolusi Aspirin dan Kokristal .....	100
10. Sertifikat Analisis Aspirin.....	101
11. Sertifikat Analisis Nikotinamida.....	102

Lampiran 1. Pembuatan Kokristal Aspirin-Nikotinamida



Gambar 16. Skema Kerja Pembuatan Kokristal Aspirin-Nikotinamida

## Lampiran 2. Uji Disolusi dan Karakterisasi Kokristal Aspirin-Nikotinamida



Gambar 17. Skema Kerja Metode Pemeriksaan Kokristal Aspirin-Nikotinamida

### Lampiran 3. Perhitungan Mol Kokristal Aspirin-Nikotinamida

#### 1. Aspirin-Nikotinamida (1 : 2)

##### a. Aspirin $C_9H_8O_4$

$$BM\ C_9H_8O_4 = 180,16$$

$$Mr\ C_9H_8O_4 = 180$$

$$\text{Jumlah mol} = \frac{\text{Massa (g)}}{Mr}$$

$$\text{Jumlah mmol} = \frac{\text{Massa (mg)}}{Mr}$$

$$50\ \text{mmol} = \frac{\text{Massa (mg)}}{180} = 50 \times 180 = 9000\ \text{mg} = 9\ \text{gram}$$

##### b. Nikotinamida $C_6H_6N_2O$

$$BM\ C_6H_6N_2O = 122,1$$

$$Mr\ C_6H_6N_2O = 122$$

$$\text{Jumlah mol} = \frac{\text{Massa (g)}}{Mr}$$

$$\text{Jumlah mmol} = \frac{\text{Massa (mg)}}{Mr}$$

$$100\ \text{mmol} = \frac{\text{Massa (mg)}}{122} = 100 \times 122 = 12200\ \text{mg} = 12,2\ \text{gram}$$

## 2. Aspirin-Nikotinamida (1 : 1)

a. Aspirin  $C_9H_8O_4$ 

$$BM\ C_9H_8O_4 = 180,16$$

$$Mr\ C_9H_8O_4 = 180$$

$$\text{Jumlah mol} = \frac{\text{Massa (g)}}{Mr}$$

$$\text{Jumlah mmol} = \frac{\text{Massa (mg)}}{Mr}$$

$$5\ \text{mmol} = \frac{\text{Massa (mg)}}{180} = 5 \times 180 = 900\ \text{mg} = 0,9\ \text{gram}$$

b. Nikotinamida  $C_6H_6N_2O$ 

$$BM\ C_6H_6N_2O = 122,1$$

$$Mr\ C_6H_6N_2O = 122$$

$$\text{Jumlah mol} = \frac{\text{Massa (g)}}{Mr}$$

$$\text{Jumlah mmol} = \frac{\text{Massa (mg)}}{Mr}$$

$$5\ \text{mmol} = \frac{\text{Massa (mg)}}{122} = 5 \times 122 = 610\ \text{mg} = 0,61\ \text{gram}$$

## 3. Aspirin-Nikotinamida (1 : 3)

a. Aspirin  $C_9H_8O_4$ 

$$BM \ C_9H_8O_4 = 180,16$$

$$Mr \ C_9H_8O_4 = 180$$

$$\text{Jumlah mol} = \frac{\text{Massa (g)}}{Mr}$$

$$\text{Jumlah mmol} = \frac{\text{Massa (mg)}}{Mr}$$

$$5 \text{ mmol} = \frac{\text{Massa (mg)}}{180} = 5 \times 180 = 900 \text{ mg} = 0,9 \text{ gram}$$

b. Nikotinamida  $C_6H_6N_2O$ 

$$BM \ C_6H_6N_2O = 122,1$$

$$Mr \ C_6H_6N_2O = 122$$

$$\text{Jumlah mol} = \frac{\text{Massa (g)}}{Mr}$$

$$\text{Jumlah mmol} = \frac{\text{Massa (mg)}}{Mr}$$

$$15 \text{ mmol} = \frac{\text{Massa (mg)}}{122} = 15 \times 122 = 1830 \text{ mg} = 1,83 \text{ gram}$$



## 4. Aspirin-Nikotinamida (2 : 1)

a. Aspirin  $C_9H_8O_4$ 

$$BM\ C_9H_8O_4 = 180,16$$

$$Mr\ C_9H_8O_4 = 180$$

$$\text{Jumlah mol} = \frac{\text{Massa (g)}}{Mr}$$

$$\text{Jumlah mmol} = \frac{\text{Massa (mg)}}{Mr}$$

$$10\ \text{mmol} = \frac{\text{Massa (mg)}}{180} = 10 \times 180 = 1800\ \text{mg} = 1,8\ \text{gram}$$

b. Nikotinamida  $C_6H_6N_2O$ 

$$BM\ C_6H_6N_2O = 122,1$$

$$Mr\ C_6H_6N_2O = 122$$

$$\text{Jumlah mol} = \frac{\text{Massa (g)}}{Mr}$$

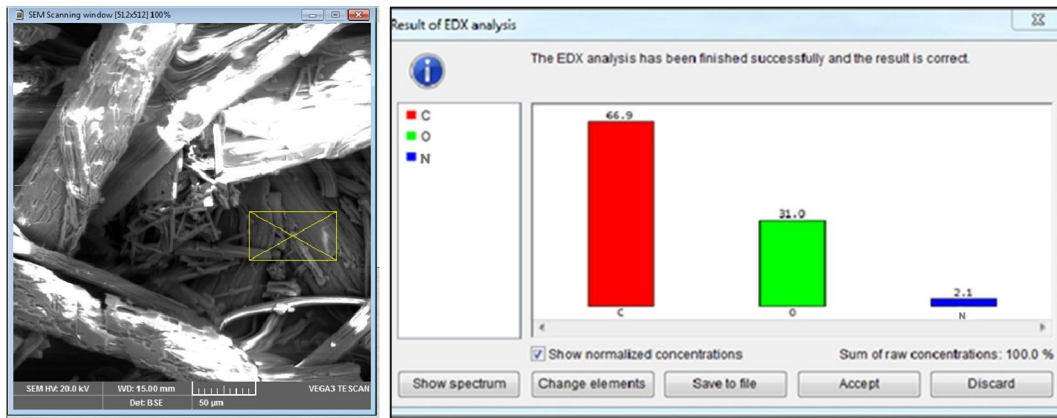
$$\text{Jumlah mmol} = \frac{\text{Massa (mg)}}{Mr}$$

$$5\ \text{mmol} = \frac{\text{Massa (mg)}}{122} = 5 \times 122 = 610\ \text{mg} = 0,61\ \text{gram}$$

## Lampiran 4. Analisis EDS-SEM

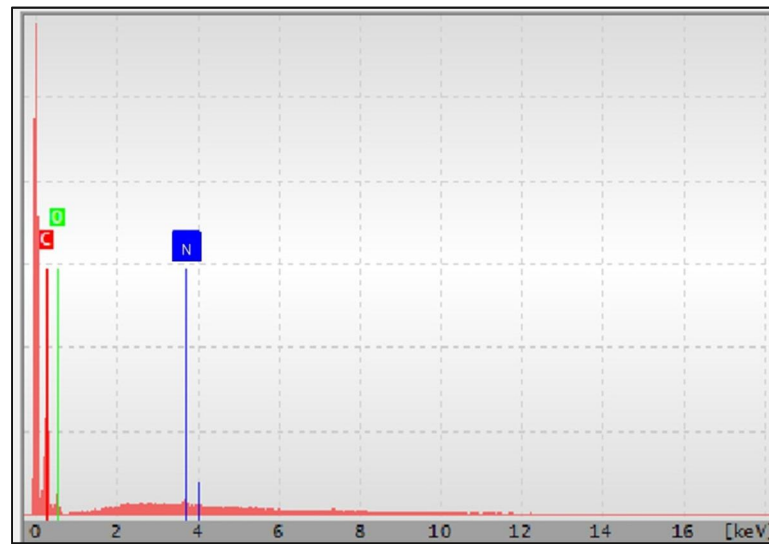
# Kokristal Apirin-Nikotinamid-EDS

Tescan Vega3SB / Fisika UNM



(a)

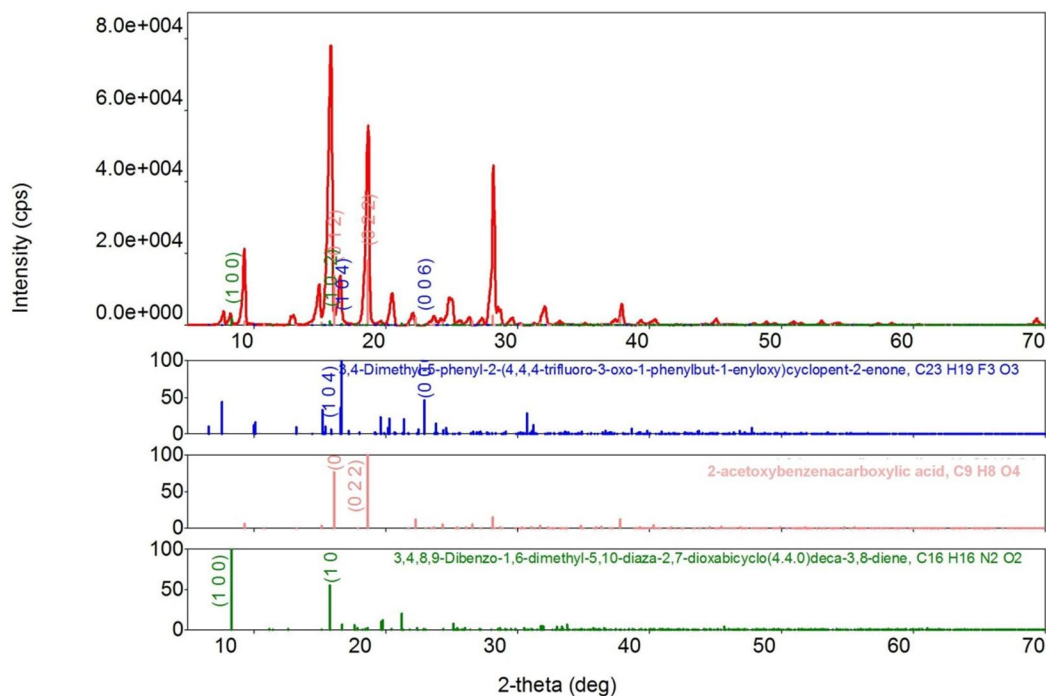
(b)



(c)

Gambar 18. Analisis Kokristal Menggunakan EDS-SEM (a)Bagian Kristal yang dianalisis; (b)Hasil Analisis EDS; (c)Spektrum EDS

# Lampiran 5. Hasil Analisis Puncak X-Ray Diffractometry



Peak list							
No.	2-theta(deg)	d(ang.)	Height(cps)	FWHM(deg)	Int. I(cps deg)	Int. W(deg)	Asym. factor
1	7.749(2)	11.399(4)	2106(59)	0.254(7)	593(15)	0.282(15)	4.4(9)
2	8.278(7)	10.673(10)	1820(55)	0.234(9)	472(15)	0.259(16)	4.4(9)
3	9.249(4)	9.554(4)	13250(149)	0.149(4)	3116(122)	0.235(12)	0.9(4)
4	9.333(4)	9.468(4)	6583(105)	0.084(7)	778(103)	0.118(18)	0.4(4)
5	12.806(14)	6.907(8)	1439(49)	0.18(2)	276(61)	0.19(5)	0.7(11)
6	13.026(8)	6.791(4)	1736(54)	0.19(2)	357(65)	0.21(4)	1.1(3)
7	14.979(6)	5.910(2)	6376(103)	0.316(6)	2319(41)	0.364(12)	4.6(5)
8	15.876(2)	5.5775(8)	51981(294)	0.3359(18)	20151(97)	0.388(4)	4.25(17)
9	16.568(5)	5.3462(16)	8803(121)	0.302(5)	3119(41)	0.354(10)	2.08(13)
10	18.710(3)	4.7386(7)	36593(247)	0.311(2)	12788(83)	0.349(5)	4.3(2)
11	19.64(5)	4.516(11)	602(32)	0.33(5)	213(30)	0.35(7)	1.7(10)
12	20.512(9)	4.326(2)	5705(98)	0.327(8)	1988(61)	0.349(17)	2.1(3)
13	22.06(2)	4.026(4)	2094(59)	0.300(17)	668(44)	0.32(3)	2.2(6)
14	23.32(10)	3.811(16)	591(31)	0.7(3)	439(108)	0.7(2)	0.2(3)
15	23.62(5)	3.763(7)	1076(42)	0.23(3)	259(117)	0.24(12)	0.6(6)
16	24.12(4)	3.687(5)	857(38)	0.5(2)	445(270)	0.5(3)	0.2(3)
17	24.81(3)	3.586(4)	4550(87)	0.28(6)	1371(469)	0.30(11)	1.6(9)
18	25.04(3)	3.553(5)	4443(86)	0.20(5)	969(433)	0.22(10)	1(3)
19	25.66(6)	3.469(8)	796(36)	0.38(6)	322(45)	0.40(7)	3(3)
20	26.377(10)	3.3762(12)	1407(48)	0.28(3)	414(48)	0.29(4)	4(3)
21	27.263(17)	3.268(2)	1233(45)	0.311(19)	408(25)	0.33(3)	1.26(10)
22	27.985(7)	3.1856(8)	7979(115)	0.234(9)	1984(104)	0.249(17)	3.9(8)
23	28.138(3)	3.1687(3)	33129(235)	0.170(4)	5978(121)	0.180(5)	0.70(6)
24	28.493(18)	3.1301(19)	3575(77)	0.18(4)	687(149)	0.19(5)	1.0(7)
25	28.684(15)	3.1096(16)	3001(71)	0.14(3)	442(151)	0.15(5)	0.8(4)
26	29.602(17)	3.0152(16)	1355(48)	0.330(15)	475(19)	0.35(3)	2.9(7)
27	30.25(2)	2.952(2)	237(20)	0.29(7)	74(13)	0.31(8)	5(8)
28	31.23(5)	2.861(5)	320(23)	0.19(5)	66(14)	0.21(6)	1.3(13)
29	32.065(9)	2.7891(8)	3581(77)	0.352(7)	1383(33)	0.386(17)	2.5(3)
30	33.231(13)	2.6938(10)	673(33)	0.320(19)	293(16)	0.44(4)	2.6(4)
31	35.10(3)	2.555(2)	308(23)	0.21(3)	77(8)	0.25(5)	2.2(19)
32	37.297(19)	2.4089(12)	842(37)	0.36(3)	385(30)	0.46(6)	0.77(16)
33	37.875(7)	2.3735(4)	4471(86)	0.211(6)	1718(36)	0.276(14)	1.36(10)

## Measurement conditions

X-Ray	30 kV, 15 mA	Scan speed / Duration time	2.0000 deg./min.
Goniometer		Step width	0.0200 deg.
Attachment	-	Scan axis	2theta/theta
Filter	Kb filter	Scan range	5.0000 - 70.0000 deg.
CBO selection slit	-	Incident slit	1.25 deg.
Diffacted beam mono.		Length limiting slit	-
Detector	MiniFlex2 counter	Receiving slit #1	1.25 deg.
Scan mode	CONTINUOUS	Receiving slit #2	0.3mm

## Qualitative analysis results

Phase name	Formula	Figure of merit	Phase reg. detail	DB card number
3,4-Dimethyl-5-phenyl-2-(4,4,4-trifl	C23 H19 F3 O3	1.243	ICDD (PDF-2/Release 2011 RDB)	00-060-1104
2-acetoxybenzenecarboxylic acid	C9 H8 O4	1.238	ICDD (PDF-2/Release 2011 RDB)	00-045-1541
3,4,8,9-Dibenzo-1,6-dimethyl-5,10	C16 H16 N2 O2	1.380	ICDD (PDF-2/Release 2011 RDB)	00-056-1516

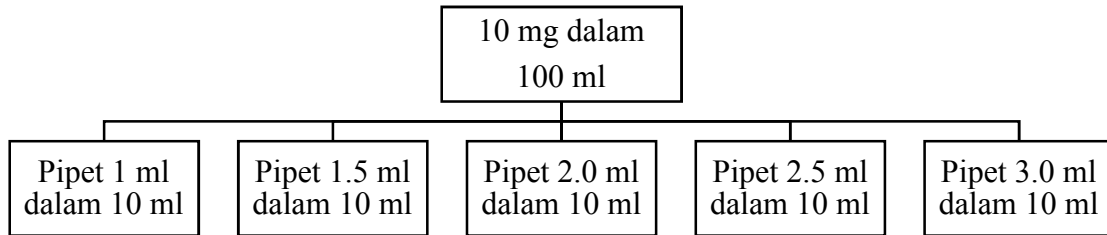
Phase name	Formula	Space group	Phase reg. detail	DB card number
3,4-Dimethyl-5-phenyl-2-(4,4,4-trifl	C23 H19 F3 O3	14 : P121/c1,unique-b,cell-1	ICDD (PDF-2/Release 2011	00-060-1104
2-acetoxybenzenecarboxylic acid	C9 H8 O4	14 : P121/c1,unique-b,cell-1	ICDD (PDF-2/Release 2011	00-045-1541
3,4,8,9-Dibenzo-1,6-dimethyl-5,10	C16 H16 N2 O2	14 : P121/c1,unique-b,cell-1	ICDD (PDF-2/Release 2011	00-056-1516

## Analysis results

Data set name	a(A)	b(A)	c(A)	alpha(deg)	beta(deg)	gamma(deg)
Aspirin	13.360380	6.353281	23.262587	90.000000	90.435997	90.000000
Aspirin	3.756602	16.357915	11.698648	90.000000	90.300003	90.000000
Aspirin	11.021322	11.221082	11.621581	90.000000	105.636002	90.000000

Phase name	a(A)	b(A)	c(A)	alpha(deg)	beta(deg)	gamma(deg)	V(A^3)
3,4-Dimethyl-5-phen	13.360380	6.353281	23.262587	90.000000	90.435997	90.000000	1974.523471
2-acetoxybenzenac	3.756602	16.357915	11.698648	90.000000	90.300003	90.000000	718.874256
3,4,8,9-Dibenzo-1,6	11.021322	11.221082	11.621581	90.000000	105.636002	90.000000	1384.066448

## Lampiran 6. Bagan Pembuatan Kurva Baku Aspirin



Gambar 19. Bagan Pembuatan Kurva Baku Aspirin

Perhitungan Kurva Baku Aspirin:

1. Konsentrasi untuk larutan stok =  $\frac{10 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} = 100 \text{ ppm}$

2. Konsentrasi untuk pengenceran

$$V_1 \times M_1 = V_2 \times M_2$$

a.  $100 \text{ ppm} \times V = 10 \text{ ml} \times 10 \text{ ppm} = \frac{100 \text{ ml.ppm}}{100 \text{ ppm}} = 1.0 \text{ ml}$

b.  $100 \text{ ppm} \times V = 10 \text{ ml} \times 15 \text{ ppm} = \frac{150 \text{ ml.ppm}}{100 \text{ ppm}} = 1.5 \text{ ml}$

c.  $100 \text{ ppm} \times V = 10 \text{ ml} \times 20 \text{ ppm} = \frac{200 \text{ ml.ppm}}{100 \text{ ppm}} = 2.0 \text{ ml}$

d.  $100 \text{ ppm} \times V = 10 \text{ ml} \times 25 \text{ ppm} = \frac{250 \text{ ml.ppm}}{100 \text{ ppm}} = 2.5 \text{ ml}$

e.  $100 \text{ ppm} \times V = 10 \text{ ml} \times 30 \text{ ppm} = \frac{300 \text{ ml.ppm}}{100 \text{ ppm}} = 3.0 \text{ ml}$

## Lampiran 7. Data Uji Disolusi

Tabel 8. Hasil Uji Disolusi Aspirin

Waktu (Menit)	Absorban 302 nm	Konsentrasi (mg/1000 ml)	Jumlah terlarut (mg/900 ml)	Faktor koreksi	Jumlah kumulatif terlarut (mg/900 ml)	mg terlarut
10	0.463	18.3255814	16.49302326	0	16.46976744	16.4697674
	0.456	18.05426357	16.24883721			
	0.468	18.51937984	16.66744186			
Rerata	0.462333333	18.2997416	16.46976744	0.091498708		
30	0.902	35.34108527	31.80697674	0.091498708	31.9798708	31.9798708
	0.896	35.10852713	31.59767442			
	0.915	35.84496124	32.26046512			
Rerata	0.904333333	35.43152455	31.88837209	0.177157623		
45	1.013	39.64341085	35.67906977	0.268656331	35.93609819	35.9360982
	1.008	39.4496124	35.50465116			
	1.017	39.79844961	35.81860465			
Rerata	1.012666667	39.63049096	35.66744186	0.198152455		
60	1.17	45.72868217	41.15581395	0.466808786	41.7272739	41.7272739
	1.168	45.65116279	41.08604651			
	1.181	46.15503876	41.53953488			
Rerata	1.173	45.84496124	41.26046512	0.229224806		

Catatan : Aspirin sebanyak 100 mg

Tabel 9. Data Hasil Uji Disolusi Kokristal Aspirin-Nikotinamida

Waktu (Menit)	Absorban	Konsentrasi (mg/1000 ml)	Jumlah terlarut (mg/900 ml)	Faktor koreksi	Jumlah kumulatif terlarut (mg/900 ml)	mg terlarut
10	0.928	36.34883721	32.71395349	0	32.69069767	32.69069767
	0.922	36.11627907	32.50465116			
	0.932	36.50387597	32.85348837			
Rerata	0.927333333	36.32299742	32.69069767	0.181614987		
30	1.169	45.68992248	41.12093023	0.181614987	41.84905685	41.84905685
	1.178	46.03875969	41.43488372			
	1.207	47.1627907	42.44651163			
Rerata	1.184666667	46.29715762	41.66744186	0.231485788		
45	1.323	51.65891473	46.49302326	0.413100775	49.04565891	49.04565891
	1.413	55.14728682	49.63255814			
	1.417	55.30232558	49.77209302			
Rerata	1.384333333	54.03617571	48.63255814	0.270180879		
60	1.72	66.28682171	59.65813953	0.683281654	62.54142119	62.54142119
	1.78	69.37209302	62.43488372			
	1.81	70.53488372	63.48139535			
Rerata	1.77	68.73126615	61.85813953	0.343656331		

Catatan : Kokristal aspirin sebanyak 300 mg setara dengan 100 mg aspirin

### Lampiran 8. Contoh Perhitungan Uji Disolusi

#### a. Perhitungan konsentrasi dalam 1000 ml

Contoh untuk aspirin pada 15 menit.

Persamaan garis kurva baku :  $y = 0.0258x - 0.0098$

$$x = \frac{y - a}{b}$$

$$x = \frac{0.4623 - (-0.0098)}{0.0258}$$

$$x = 18.2997416 \text{ mg}/_{1000 \text{ ml}}$$

$$\text{Konsentrasi dalam 900 ml} = \frac{18.299 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} \times 900 \text{ ml} = 16.4697 \text{ mg}$$

#### b. Perhitungan faktor koreksi

$$\text{Faktor koreksi} = \frac{5 \text{ ml}}{900 \text{ ml}} \times \text{konsentrasi per 900 ml} + \text{faktor koreksi sebelumnya}$$

Contoh untuk aspirin pada 15, 30 dan 45 menit:

$$Fk_{15} = \frac{5 \text{ ml}}{900 \text{ ml}} \times 16.4697 \text{ mg} = 0.0914$$

$$Fk_{30} = \frac{5 \text{ ml}}{900 \text{ ml}} \times 31.8883 \text{ mg} = 0.1771$$



- c. Perhitungan konsentrasi setelah koreksi;

Kadar dalam 900 ml sebelum koreksi + faktor koreksi

Contoh: aspirin untuk 45 menit

$$SK_{45} = 35.6674 + 0.0914 + 0.1771 = 35.936$$

- d. Persen terdisolusi ;

$$\text{Kadar setelah koreksi} = \frac{\text{Kadar Setelah Koreksi}}{\text{Kadar Aspirin}} \times 100\%$$

Contoh: Aspirin pada menit 45

$$\% \text{ terdisolusi} = \frac{35.936 \text{ mg}}{100 \text{ mg}} \times 100\% = 35.936 \%$$

## Lampiran 9. Analisis Statistik Laju Disolusi Aspirin dan Kokristal (1:2) menggunakan SPSS 15.0

UNIANOVA

```
Kadar BY Kelompok Waktu
/METHOD = SSTYPE(3)
/INTERCEPT = INCLUDE
/CRITERIA = ALPHA(.05)
/DESIGN = Kelompok Waktu .
```

### Univariate Analysis of Variance

[DataSet0]

Between-Subjects Factors

		Value Label	N
Kelompok	1	aspirin	4
	2	kokristal	4
Waktu	1.0000	menit 10	2
	2.0000	menit 30	2
	3.0000	menit 45	2
	4.0000	menit 60	2

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: Kadar

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	1244.188 <sup>a</sup>	4	311.047	28.636	.010
Intercept	12186.548	1	12186.548	1121.915	.000
Kelompok	450.233	1	450.233	41.449	.008
Waktu	793.956	3	264.652	24.364	.013
Error	32.587	3	10.862		
Total	13463.323	8			
Corrected Total	1276.775	7			

a. R Squared = .974 (Adjusted R Squared = .940)

## Lampiran 10. Sertifikat Analisis Aspirin

**SIGMA-ALDRICH®**

sigma-aldrich.com

3050 Spruce Street, Saint Louis, MO 63103, USA

Website: [www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com)Email USA: [techserv@sial.com](mailto:techserv@sial.com)Outside USA: [eurtechserv@sial.com](mailto:eurtechserv@sial.com)

Product Name:  
Aspirin – meets USP testing specifications

**Certificate of Analysis**

Product Number: A2093  
 Batch Number: SLBH0714V  
 Brand: SIGMA  
 CAS Number: 50-78-2  
 MDL Number: MFCD00002430  
 Formula: C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>  
 Formula Weight: 180.16 g/mol  
 Quality Release Date: 03 JUL 2013



Test	Specification	Result
Identity	Pass	Pass
Loss on Drying	≤ 0.5 %	0.1 %
Readily Carbonizable Sub	Pass	Pass
Residue on ignition (Ash)	≤ 0.05 %	0.04 %
Insoluble Matter	Pass	Pass
Substances insoluble in sodium carbonate		
Chloride (Cl)	≤ 0.014 %	< 0.011 %
Sulfate (SO <sub>4</sub> )	≤ 0.04 %	< 0.02 %
Heavy Metals	≤ 0.001 %	< 0.001 %
USP Limit Test	Pass	Pass
Limit of Free Salicylic Acid		
Residual Solvents USP 467	Meets Requirements	Class 3 Solvents Only, < = 0.5 %
Assay	99.5 - 100.5 %	100.0 %
Dry Basis		

Rodney Burbach, Manager  
 Analytical Services  
 St. Louis, Missouri US

Sigma-Aldrich warrants, that at the time of the quality release or subsequent retest date this product conformed to the information contained in this publication. The current Specification sheet may be available at [Sigma-Aldrich.com](http://Sigma-Aldrich.com). For further inquiries, please contact Technical Service. Purchaser must determine the suitability of the product for its particular use. See reverse side of invoice or packing slip for additional terms and conditions of sale.

## Lampiran 11. Sertifikat Analisis Nikotinamida

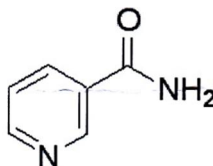
3050 Spruce Street, Saint Louis, MO 63103, USA

Website: [www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com)Email USA: [techserv@sial.com](mailto:techserv@sial.com)Outside USA: [eurtechserv@sial.com](mailto:eurtechserv@sial.com)

Product Name:  
Nicotinamide -  $\geq 98\%$  (TLC), powder

**Certificate of Analysis**

Product Number: N3376  
 Batch Number: SLBF9162V  
 Brand: SIGMA  
 CAS Number: 98-92-0  
 MDL Number: MFCD00006395  
 Formula: C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O  
 Formula Weight: 122.12 g/mol  
 Quality Release Date: 05 MAR 2013



Test	Specification	Result
Appearance (Color)	White	White
Appearance (Form)	Powder	Powder
Solubility (Color)	Colorless	Colorless
Solubility (Turbidity)	Clear	Clear
50 mg/mL, H <sub>2</sub> O		
Infrared spectrum	Conforms to Structure	Conforms
Carbon	57.5 - 60.5 %	59.4 %
Nitrogen	22.4 - 23.5 %	23.1 %
Purity (TLC)	$\geq 98\%$	100 %

Rodney Burbach, Manager  
 Analytical Services  
 St. Louis, Missouri US

Sigma-Aldrich warrants, that at the time of the quality release or subsequent retest date this product conformed to the information contained in this publication. The current Specification sheet may be available at [Sigma-Aldrich.com](http://Sigma-Aldrich.com). For further inquiries, please contact Technical Service. Purchaser must determine the suitability of the product for its particular use. See reverse side of invoice or packing slip for additional terms and conditions of sale.

## DAFTAR RIWAYAT HIDUP



An Nisaa Nurzak lahir di Bone pada tanggal 1 November 1991. Merupakan anak pertama dari tiga bersaudara, pasangan Alm. Andi Drs. Muh. Zakariah Arsyad M,Si dan Andi Sitti Nurabaya.

Memulai pendidikan di Tk Dharmawanita kemudian SD Negeri No 5 Hasanuddin, kemudian melanjutkan ke SMP. IMMIM (2003-2006) Putri then SMA.IMMIM Putri (2006-2010) dan melanjutkan masa senior kelas 3 SMA di Central Columbia High School, Pennsylvania. Dengan penuh perjuangan akhirnya dia mampu menyelesaikan pendidikan selama 4 tahun di SMA dan hingga saat ini aktif sebagai volunteer dan alumni dalam organisasi Bina Antarbudaya chapter Makassar yang bekerja sama dengan American Field Service.

Meneruskan ke tingkat perkuliahan pada tahun 2010 di Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar dengan memilih jurusan Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan. Pada tahun 2012-2013 turut bergabung dalam Ikatan Senat Mahasiswa Farmasi dan berhasil lolos dalam seleksi mengikuti kongres IPSF di Switzerland bulan Oktober 2013. Alhamdulillah telah menyelesaikan pendidikan sarjana S1 kurang lebih 4 tahun.